

IQWiG-Berichte – Nr. 174

Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A13-01
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-01

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:

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

Schlagwörter: Saxagliptin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
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 Fragestellungen	8
2.3 Fragestellung A: Kombination Saxagliptin plus Metformin	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Fragestellung A1: Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid).....	12
2.3.2.1 Studienpool.....	12
2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	12
2.3.3 Fragestellung A2: Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Metformin plus Glipizid	12
2.3.3.1 Studienpool.....	12
2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	13
2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	13
2.4 Fragestellung B: Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.5 Fragestellung C: Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin....	21
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	21
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzen	22
2.6 Fragestellung D: Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	24
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	24
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28

2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	28
2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens - Zusammenfassung.....	29
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	30
2.8.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	30
2.8.2	Kommentar zur Fragestellung A	30
2.8.2.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	30
2.8.2.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	31
2.8.2.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	32
2.8.2.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	32
2.8.2.4.1	Informationsbeschaffung.....	33
2.8.2.4.2	Studienpool	34
2.8.2.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	35
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	35
2.8.2.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	35
2.8.2.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	35
2.8.2.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	35
2.8.2.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	35
2.8.2.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	36
2.8.2.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	36
2.8.2.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	36
2.8.2.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	36
2.8.2.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	37
2.8.3	Kommentar zur Fragestellung B	38
2.8.3.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	38
2.8.3.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	38
2.8.3.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	39

2.8.3.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	40
2.8.3.4.1	Informationsbeschaffung.....	40
2.8.3.4.2	Studienpool	41
2.8.3.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
2.8.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	43
2.8.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	43
2.8.3.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	43
2.8.3.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	43
2.8.3.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	43
2.8.3.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	43
2.8.3.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	44
2.8.3.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	44
2.8.3.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	44
2.8.3.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	44
2.8.3.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	44
2.8.4	Kommentar zur Fragestellung C	45
2.8.4.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	45
2.8.4.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	45
2.8.4.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	47
2.8.4.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	47
2.8.4.4.1	Informationsbeschaffung.....	47
2.8.4.4.2	Studienpool	48
2.8.4.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
2.8.4.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	48
2.8.4.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49

2.8.4.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	49
2.8.4.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	49
2.8.4.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	49
2.8.4.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
2.8.4.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	50
2.8.4.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	50
2.8.4.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	50
2.8.4.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	50
2.8.4.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	50
2.8.5	Kommentar zur Fragestellung D	51
2.8.5.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	51
2.8.5.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	52
2.8.5.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	53
2.8.5.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	54
2.8.5.4.1	Informationsbeschaffung.....	54
2.8.5.4.2	Studienpool	55
2.8.5.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
2.8.5.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	56
2.8.5.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
2.8.5.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	56
2.8.5.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	56
2.8.5.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	56
2.8.5.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	56
2.8.5.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	57

2.8.5.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.8.5.10.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	57
2.8.5.10.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	57
2.8.5.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	57
3 Kosten der Therapie	58
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	58
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	58
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	58
3.1.3 Prävalenz und Inzidenz	58
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	61
3.2.1 Behandlungsdauer	61
3.2.2 Verbrauch	61
3.2.3 Kosten.....	61
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	62
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	62
3.2.6 Versorgungsanteile	62
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	62
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	63
4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	63
4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	63
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	65
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	67
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
6 Literatur	70
Anhang A – Studie D1680L00002: Studiencharakteristika und Ergebnisse	74

Anhang B – Studie D1680C00001: Studiencharakteristika und Ergebnisse	80
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Saxagliptin	4
Tabelle 3: Saxagliptin - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Saxagliptin	8
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus ggf. Sulfonylharnstoff.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus ggf. Sulfonylharnstoff.....	17
Tabelle 7: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff.....	19
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus Metformin.....	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus Metformin	26
Tabelle 10: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus Metformin	27
Tabelle 11: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	29
Tabelle 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	60
Tabelle 13: Zusammenfassung – Saxagliptin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	65
Tabelle 14: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	66
Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	67
Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin).....	75
Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin).....	76
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin).....	77
Tabelle 19: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin)	78

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapie regime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin)	81
Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapie regime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin)	82
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapie regime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation)	83
Tabelle 23: Ergebnisse zum Vergleich des Therapie regimes Saxagliptin versus Therapie regime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin)	84

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
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	immediate release
ITT	intention to treat
LOCF	last observation carried forward
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
XR	extended release

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 des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Nutzenbewertung ist Teil der Bewertung des Bestandsmarkts der Gliptine, die am 07.06.2012 vom G-BA veranlasst wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2013 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
Abschnitt 2.2	▪ Darstellung einer Übersicht der Fragestellungen dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 bis 2.7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	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 [1]).

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 des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Nutzenbewertung ist Teil der Bewertung des Bestandsmarkts der Gliptine, die am 07.06.2012 vom G-BA veranlasst wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Saxagliptin wurde gemäß Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Innerhalb dieses Anwendungsgebiets ergeben sich durch die Art der Vorbehandlung unterschiedliche Indikationen für den Einsatz von Saxagliptin und damit unterschiedliche Fragestellungen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Festlegung des G-BA wird in der Nutzenbewertung jeweils gefolgt.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Saxagliptin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU benennt für alle 4 Indikationen jeweils eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie. Die entsprechenden Bewertungen wurden in der vorliegenden Dossierbewertung nicht weiter betrachtet, da der Argumentation des pU jeweils nicht gefolgt wurde.

Ergebnisse

Der pU legt für keine der betrachteten Fragestellungen relevante Studien gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Kombination Saxagliptin plus Metformin

Für den Vergleich von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wurde eine direkt vergleichende Studie (D1680L00002) identifiziert (Fragestellung A1). Für den Vergleich von Saxagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin lag eine direkt vergleichende Studie (D1680C00001) vor (Fragestellung A2). Beide Studien wurden vom pU bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt und bewertet (Bewertung A13-14). Aus den vom pU jetzt vorgelegten Daten ergaben sich keine neuen Aspekte, weshalb im Grundsatz auf die Bewertung A13-14 verwiesen wird.

Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff

Der pU präsentiert einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Saxagliptin-Seite schließt der pU eine placebokontrollierte Studie ein (CV181040). Auf der Komparator-Seite schließt der pU 5 aus seiner Sicht relevante Studien ein (Shank 1995, Birkeland 1994, Tovi 1998, Nathan 1999 und Turner 1998). In 4 von 6 Studien (CV181040, Birkeland 1994, Nathan 1999 und Turner 1998) wurde jeweils eine nicht geeignete Patientenpopulation untersucht (keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis von Sulfonylharnstoff der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war). Darüber hinaus sprachen insbesondere noch folgende Gründe gegen die Verwendbarkeit der Studien:

- Bei 2 Studien (CV181040 und Turner 1998) lag weder eine Kontraindikation noch eine Unverträglichkeit gegen Metformin vor.
- Die relevante Studienphase in der Studie Shank 1995 betrug nur 3 Monate und war damit zu kurz.
- Der Brückenkompator der Studien Shank 1995 und Birkeland 1994 war inhaltlich nicht zu dem der Studie CV181040 vergleichbar.

Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin

Der pU legt 2 direkt vergleichende Studien vor (CV181057 [auch bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt, siehe Dossierbewertung A12-16] und D1680C00007). Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in den Studien – insbesondere in den Vergleichsgruppen – die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war. In der zweiten

Studienphase wurde die Therapie aus der ersten Behandlungsphase fortgeführt. Im Unterschied zur ersten Behandlungsphase konnte in den Studien die Insulindosierung jedoch in den beiden Behandlungsarmen patientenindividuell verändert werden. Für beide Studien bleibt unklar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp durchgeführt wurde und ob der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Da zudem die Patienten des Interventionsarms zu diesem Zeitpunkt in beiden Studien schon mit Saxagliptin vorbehandelt waren, während die Patienten des Vergleichsarms keine Optimierung ihrer Vorbehandlung erhielten, bestanden zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Phase für die Interventions- und Kontrollgruppen beider Studien keine gleichen Bedingungen mehr. Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphasen und damit die gesamten Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ungeachtet dessen wären die vom pU vorgelegten Daten zur Studie D1680C00007 nicht relevant gewesen, da er den Zulassungsstatus von Saxagliptin und die Fragestellung nicht angemessen berücksichtigt. Zum einen ist Saxagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht zugelassen (ca. 23 % der Patienten der Studie hatten eine terminale Niereninsuffizienz). Zum anderen wurden die Patienten teilweise mit OAD (andere als Metformin) zusätzlich zu Saxagliptin und Insulin behandelt (ca. 27 % der Patienten), was nicht der Zulassung von Saxagliptin und damit auch nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht.

Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin

Der pU präsentiert einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Saxagliptin-Seite schließt der pU eine placebokontrollierte Studie ein (D1680L00006). Auf der Komparator-Seite schließt der pU 3 aus seiner Sicht relevante Studien ein. In allen 3 Studien wurde jeweils nicht die 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 in der Vergleichsgruppe nicht oder nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus sprachen insbesondere noch 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 und Malone 2003 wurde der Sulfonylharnstoff weder zulassungskonform noch so wie in der Saxagliptin-Studie eingesetzt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Saxagliptin - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Glipizid ^a	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Gemäß Auftrag des G-BA wurde zusätzlich der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Da der Zusatznutzen in keiner Indikation belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Saxagliptin ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert. Die Nutzenbewertung von Saxagliptin wurde gemäß Zulassung [2] für die folgenden Indikationen durchgeführt:

- **Kombination Saxagliptin plus Metformin:** wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- **Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff:** bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- **Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin:** wenn die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- **Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff:** wenn die Behandlung mit Metformin plus Sulfonylharnstoff allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Darüber hinaus ist Saxagliptin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen [2]. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [3] ist dieses Anwendungsgebiet nicht Gegenstand dieser Bewertung.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für 4 oben genannten Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Saxagliptin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Kombination Saxagliptin plus Metformin (Fragestellung A)

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) herangezogen. Zudem wird gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich eine Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin gegenüber Glipizid vorgenommen. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber folgenden Vergleichstherapien bewertet:

- **Fragestellung A1:** zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glimepirid oder Glibenclamid])
- **Fragestellung A2:** Glipizid plus Metformin

Für die Frage, ob Glibenclamid oder Glimepirid zulassungskonform eingesetzt wurden, wurde die gültige Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs herangezogen [4,5]. Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für Glipizid die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte angefragt und herangezogen [6]. Diese stammt aus dem Jahr 2000. Um den heutigen Erkenntnisstand zur zulassungskonformen Anwendung von Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen, wurde daher ergänzend die aktuelle Fachinformation aus Österreich [7] herangezogen, wo Glipizid weiterhin zugelassen ist.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Zum einen hat er zusätzlich eine Patientengruppe definiert, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind. Diese vom pU genannte Patientenpopulation wird als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Für weitere Ausführungen wird auf die Nutzenbewertung zur fixen Kombination Saxagliptin/Metformin (Kodierung A) verwiesen [8]. Im vorliegenden Dossier bringt derselbe pU keine zusätzlichen relevanten Argumente vor (siehe auch Abschnitt 2.8.2.1).

Zum anderen nennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Der pU weist darauf hin, dass der Zusatznutzen u. a. auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. In der vorliegenden Bewertung wird allerdings gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich untersucht, ob der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin versus eine Vergleichstherapie Metformin plus Glipizid belegt ist (nur Bewertung direkt vergleichender Studien).

Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung B)

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), gegebenenfalls nur Therapie mit Humaninsulin herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Zum einen hat er zusätzlich eine Patientengruppe definiert, für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Der pU charakterisiert allerdings diese

Population nicht näher. Diese Patientenpopulation wird als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Für weitere Ausführungen wird auf die Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Kodierung C) verwiesen [9]. Im vorliegenden Dossier bringt derselbe pU keine zusätzlichen relevanten Argumente vor (siehe auch Abschnitt 2.8.3.1).

Zum anderen nennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoffe, jedoch ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid.

Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin (Fragestellung C)

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU hat zusätzlich eine Patientengruppe definiert, für die eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll, charakterisiert allerdings diese Population nicht näher. Diese Patientenpopulation wird als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Für weitere Ausführungen wird auf die Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Kodierung D) verwiesen [9]. Im vorliegenden Dossier bringt derselbe pU keine zusätzlichen Argumente vor (siehe auch Abschnitt 2.8.4.1).

Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung D)

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) herangezogen.

Zusätzlich benennt der pU eine Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff plus einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie. Diese vom pU genannte Patientenpopulation wird als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Für weitere Ausführungen siehe 2.8.5.1.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Saxagliptin in den verschiedenen Indikationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Für die Fragestellung A (Saxagliptin plus Metformin) wird zudem der Zusatznutzen gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) bewertet. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3A-3D, jeweils Abschnitt 3.1 sowie Modul 4A-4D, jeweils Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.1, 2.8.2.2, 2.8.3.2, 2.8.4.2 sowie 2.8.5.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A: Kombination Saxagliptin plus Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin plus Metformin (bis zum 21.01.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Saxagliptin plus Metformin (letzte Suche am 04.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Saxagliptin plus Metformin (letzte Suche am 21.01.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von systematischen Übersichten mit zerebralen und kardialen Endpunkten. Die identifizierten Untersuchungen sind für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA allerdings nicht geeignet. Diese Suche ist daher nicht zu verwerten (siehe Kommentar in Abschnitt 2.8.2.4.1 und 2.8.2.8).

Eigene Recherchen:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Der pU hat seine Informationsbeschaffung auf seine Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgerichtet (Metformin plus Sulfonylharnstoff ohne Einschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid). Entsprechend seiner Fragestellung beinhaltete sein Studienpool 2 Studien, die die Kombination Saxagliptin plus Metformin mit einer Therapie aus Metformin plus Glibenclamid (Studie D1680L00002) oder Metformin plus Glipizid (Studie D1680C00001) untersucht haben. Diese Studien wurden entsprechend der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung separat dargestellt und bewertet.

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 2.8.2.2 sowie 2.8.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Fragestellung A1: Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)

2.3.2.1 Studienpool

Aus den in Abschnitt 2.3.1 genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie (Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin, Studie D1680L00002 [10,11]) identifiziert. Diese Studie wurde vom pU bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt und im Addendum A13-14 bewertet [12]. Aus den vom pU jetzt vorgelegten Daten ergaben sich keine neuen Aspekte, weshalb im Grundsatz auf die Bewertung A13-14 verwiesen wird. Im Anhang A werden jedoch die Tabellen zum Studiendesign (Tabelle 16), zu den in der Studie verwendeten Interventionen (Tabelle 17), zur Studienpopulation (Tabelle 18) und zu den Ergebnissen (Tabelle 19) dargestellt, da für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin nur eine Teilpopulation der Studie zu betrachten war. Grundsätzliche Änderungen ergeben sich aus der Betrachtung der Gesamtpopulation jedoch nicht.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung, zum daraus hervorgehenden Studienpool, zum Studiendesign, Populationen und Ergebnissen befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.2.1, sowie Anhang 4-F des Dossiers und in Abschnitt 2.8.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A1 Saxagliptin plus Metformin liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) nicht belegt.

2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab. Dieser leitet unter zusätzlichem Einbezug einer Studie im Vergleich zu Glipizid einen Zusatznutzen ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4. des Dossiers und in Abschnitt 2.8.2.9.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3 Fragestellung A2: Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Metformin plus Glipizid

2.3.3.1 Studienpool

Aus den in Abschnitt 2.3.1 genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie (Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Glipizid plus Metformin, Studie D1680C00001 [13-16]) identifiziert. Diese Studie wurde vom pU bereits

für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt und im Addendum A13-14 bewertet [12]. Aus den vom pU jetzt vorgelegten Daten ergaben sich keine neuen Aspekte, weshalb im Grundsatz auf die Bewertung A13-14 verwiesen wird. Es ist dabei allerdings zu beachten, dass der in der Studie angewendete Algorithmus zur Dosisfindung von Metformin (Reduzierung der Metformin-Dosis zu Studienbeginn, siehe Tabelle 21) dazu führte, dass Patienten während der Studie teilweise mit einer reduzierten Metformin-Dosis behandelt wurden, obwohl offenbar eine höhere Dosis vorher toleriert wurde. Eine Dosissenkung fand nach diesem Schema grundsätzlich bei Patienten mit einer Metformin-Dosis bis 2499 mg statt. Der Anteil der Patienten, bei denen eine solche Dosisreduktion durchgeführt wurde, lag damit in der Gesamtpopulation potenziell höher als in der für die Fixkombination relevanten Teilpopulation, da der Dosisbereich 1500 bis 1999 mg für die Bewertung der Fixkombination nicht relevant war.

Im Anhang B werden die Tabellen zum Studiendesign (Tabelle 20), zu den in der Studie verwendeten Interventionen (Tabelle 21), zur Studienpopulation (Tabelle 22) und zu den Ergebnissen (Tabelle 23) dargestellt, da für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin nur eine Teilpopulation der Studie zu betrachten war.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung, zum daraus hervorgehenden Studienpool, zum Studiendesign, Populationen und Ergebnissen befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.2.1 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in Abschnitt 2.8.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A2 Saxagliptin plus Metformin liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber Metformin plus Glipizid nicht belegt.

2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Metformin plus Glipizid. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab. Dieser leitet unter zusätzlichem Einbezug einer Studie im Vergleich zu Glimepirid einen Zusatznutzen ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4. des Dossiers und in Abschnitt 2.8.2.9.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Fragestellung B: Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff (bis zum 21.01.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 04.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 21.01.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin plus Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie (letzte Suche am 07.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff oder Humaninsulin-Monotherapie (letzte Suche am 25.02.2013)

Eigene Recherchen:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

Daher führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber Insulin plus Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie durch. Für diesen Vergleich legt der pU 6 Studien vor. Auf der Saxagliptin-Seite schließt der pU die aus seiner Sicht relevante placebokontrollierte Studie CV181040 ein [17-20]. Als Brückenkompator wählt er Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Auf der Komparator-Seite identifiziert der pU 5 aus seiner Sicht relevante Studien [21-25].

Die vom pU vorgelegten Studien eignen sich nicht für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung. Die Charakterisierung der Studien ist Tabelle 5 zu entnehmen. In Tabelle 6 ist eine Beschreibung der Interventionen bzw. potentiellen Brückenkompatoren dargestellt. Tabelle 7 stellt die Ausschlussgründe zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus ggf. Sulfonylharnstoff

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
CV181040	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	- Screening-Phase: 2 Wochen - Lead-in Phase^a: 4 Wochen - Hauptbehandlung: 24 Wochen - Verlängerungsphase: 52 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff jeweils in submaximalen Dosis^b für mindestens 2 Monate vor dem Screening	- Beim Screening: HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 10\%$ - Bei Randomisierung: HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und FPG-Wert $\geq 140\text{ mg/dl}$
Shank 1995	RCT, monozentrisch, parallel mit offener Beobachtungsphase, Verblindung: k. A. ^c	- Phase I: 2 Monate, Umstellung auf Glipizid - Phase II^d: 3 Monate	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Vorbehandlung mit einer maximalen Dosis von einem Sulfonylharnstoff^e	- FPG-Wert $> 140\text{ mg/dl}$ mindestens 2 mal während der Vorbehandlung - FPG-Wert $\leq 280\text{ mg/dl}$ während 2 Wochen ohne Therapie mit einem Sulfonylharnstoff
Birkeland 1994	RCT, offen, parallel, monozentrisch	- Run-in: 3 Monate - Behandlung: 12 Monate	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Vorbehandlung mit Diät alleine oder in Kombination mit Glibenclamid (Dosis 1,75-10,5 mg täglich), mikronisierte Form)	HbA1c 7-10 %
Tovi 1998	RCT, offen, parallel, monozentrisch	12 Monate	Ältere Patienten (> 70 Jahre alt) mit Diabetes mellitus Typ 2 Verdacht auf sekundäres Therapieversagen während der Behandlung mit hohen Dosen von Sulfonylharnstoffen (7-10,5 mg Glibenclamid oder 10-15 mg Glipizid)	HbA1c $> 7,5\%$
Nathan 1999	RCT, parallel, doppelblind, monozentrisch	9 Monate	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Vorbehandlung mit Diät alleine für 1 Monat	- HbA1c $\geq 6,5\%$ - FPG $\geq 140\text{ mg/dl}$

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus ggf. Sulfonylharnstoff (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
Turner 1998 (UKPDS)	RCT, offen, multizentrisch, für die Gruppe Primäre Diätversager ^f parallel	6 Jahre	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 Vorbehandlung mit Diät alleine für mindestens 3 Monate.	▪ FPG-Wert > 170 mg/dl oder persistierende hypoglykämische Symptome
a: In der Lead-in Phase wurde die aktuelle Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff abgesetzt. Alle Patienten wurden auf Glibenclamid 7,5 mg umgestellt. b: Die geeignete Dosierung von einem Sulfonylharnstoff musste in einem im Studienprotokoll prädefinierten Bereich liegen. Nachfolgend sind erlaubte tägliche Dosen für eine Auswahl der Sulfonylharnstoffe dargestellt, mit denen ein relevanter Teil der Patienten vorbehandelt wurde: (1) Glibenclamid (61,0 % der relevanten Studienpopulation): 3-9 mg (für mikronisierte Form) und 5-15 mg (für nicht mikronisierte Form, ist in Deutschland nicht zugelassen); (2) Glimepirid (16,3 % der Patienten): 2-6 mg, jeweils eigene Berechnung. Diskrepante Angaben zum Anteil der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten zwischen Studienbericht zu Hauptbehandlungsphase (24 Wochen) und Verlängerungsphase (bis 52 Wochen). Die Patienten durften auch mit anderen Sulfonylharnstoffen behandelt werden, Angaben werden nicht dargestellt. c: In der Publikation ist die Verblindung nicht beschrieben. d: Weitere Phasen der Studie (III und IV) sind nicht relevant, da in diesen Phasen kein Vergleich der Interventionen mit dem Komparator Glipizid durchgeführt wurde. e: Vorbehandlung mit Glipizid ausgeschlossen. Keine Angaben dazu, welche Sulfonylharnstoffe eingesetzt wurden. f: In der Publikation sind 3 Patientenpopulationen beschrieben: Primary Diet Failure Group Population, Main Randomization Group Population und Diet-controlled Group Population. Der pU zieht nur eine Population heran (Primary Diet Failure Group = primäre Diätversager). Daher werden ausschließlich Angaben zu den primären Diätversagern in der vorliegenden Tabelle und den nachfolgenden Tabellen dargestellt. FPG-Wert: Nüchternplasmaglukose-Wert; k. A.: keine Angaben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NPH: neutral protamine Hagedorn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich:

Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus ggf. Sulfonylharnstoff

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Brückenkompator Anzahl Patienten
CV181040 ^a	▪ Saxagliptin 5 mg täglich ▪ Glibenclamid (offene Gabe) 7,5 mg ▪ Placebo für Glibenclamid (verblindete Gabe) ▪ N = 253	▪ Placebo für Saxagliptin ▪ Glibenclamid (offene Gabe) 7,5 mg ▪ Glibenclamid 2,5 mg (verblindete Gabe) ▪ N = 267
Hauptbehandlung		
Blutzuckerzielwert: Es erfolgte eine Hochtitrierung von Placebo bzw. Glibenclamid (verblindete Gabe) in der Woche 2 oder 4 der Studie, solange die MFPG ≥ 100 mg/dl (bzw. MFWBG ≥ 95 mg/dl) lag und keine Reduktion von Glibenclamid (offene Gabe) stattgefunden hat		
Verlängerungsphase		
Es erfolgte eine Hochtitrierung von Placebo oder Glibenclamid (verblindete Gabe) der nicht-glukosesenkenden Substanz Placebo, wenn der HbA1c-Wert zu Woche 30 $\geq 7\%$ lag, Glibenclamid (offene Gabe) in den ersten 24 Wochen (Hauptbehandlung) nicht runtertitriert wurde und die Patienten keine Gabe der Rescue-Medikation hatten		
Rescue-Medikation		
Ab der Woche 4 konnte zusätzlich Metformin unter bestimmten Bedingungen bis zu 2500 mg täglich verabreicht werden. Patienten mussten die Studie dann abbrechen und traten in die Verlängerungsphase ein, Metformin-Behandlung wurde weitergeführt.		
Shank 1995	▪ Intervention 1: ▫ NPH-Insulin: 5 Einheiten/1,73m². Auftitrierung bis auf 20 Einheiten / 1,73 m². Nach dem Erreichen der maximalen Dosis musste die Insulin-Dosis konstant bleiben. ▫ N = 10 ▪ Intervention 2: ▫ NPH-Insulin 5 Einheiten/1,73m² + Glipizid 20 mg 2-mal täglich. Auftitrierung von NPH-Insulin: siehe Intervention 1. Glipizid: konstant ▫ N = 10	▪ Glipizid 20 mg 2-mal täglich^b ▪ N = 10
Birkeland 1994	Basalinsulin initiale Dosis 8 Einheiten 2-mal täglich ▪ Auftitrierung von Insulin solange HbA1c $\geq 7,5\%$ war, FPG über 126 mg/dl und postprandialer Blutzuckerwert über 180 mg/dl lagen ▪ N = 18	Glibenclamid ▪ Auftitrierung von Glibenclamid solange HbA1c $\geq 7,5\%$ war, FPG über 7,0 mmol/l und postprandialer Blutzuckerwert über 180 mg/dl lagen ohne Hypoglykämien zu provozieren ▪ Maximale tägliche Dosis: 10,5 mg ▪ N = 18

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich:

Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin plus ggf. Sulfonylharnstoff

(Fortsetzung)

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Brückenkompator Anzahl Patienten
Tovi 1998	Insulin ^c ▪ Initiale Dosis: k. A. ▪ Dosisanpassung nach Blutzuckerzielwert 108 – 216 mg/dl im Laufe des Tages ▪ N = 22	Glibenclamid oder Glipizid: Fortführung der Vorbehandlung (Glibenclamid 7-10,5 mg oder Glipizid 10-15 mg) ▪ N = 18, davon: ▫ Glibenclamid (n = k. A.) ▫ Glipizid (n = k. A.)
Nathan 1999	▪ NPH-Insulin initiale Dosis 15 Einheiten täglich. Dosisanpassung wöchentlich nach Blutzuckerzielwert (FPG < 6,4mmol/l) ohne Hypoglykämien (maximal erlaubt war die Verdopplung der vorangehenden Dosis). ▪ Placebo für Glimepirid ▪ N = 15	▪ Glibenclamid initiale Dosis 2,5 mg ▪ Dosisanpassung wöchentlich in Schritten von maximal 5 mg / Tag nach Blutzuckerzielwert (FPG < 115 mg/dl) ohne Hypoglykämien. Maximale Dosis 10 mg 2 mal täglich ▪ Placebo für NPH-Insulin ▪ N = 16
Turner 1998 (UKPDS)	▪ Chlorpropamid oder Glibenclamid ▪ Initiale Dosis: k. A. ▪ Auftitrierung solange FPG-Wert über 6,0 mmol/l lag ohne Hypoglykämien. ▪ Maximale tägliche Dosis: Chlorpropamid 500 mg, Glibenclamid 20 mg. ▪ Bei einem FPG-Wert ≥ 270 mg/dl während ≥ 2 aufeinander folgenden Visiten und unter maximalen Dosis vom Sulfonylharnstoff wurde zusätzlich Metformin gegeben. ▪ Patienten, die sowohl eine maximale Metformin-Dosis (2550 mg täglich) als auch maximale Dosis vom Sulfonylharnstoff erhalten haben und FPG-Wert ≥ 270 mg/dl während ≥ 2 aufeinander folgenden Visiten hatten, haben die Therapie abgesetzt und eine Therapie mit Insulin angefangen. ▪ N = 231, davon: ▫ Chlorpropamid (n = 107) ▫ Glibenclamid (n = 124)	▪ Verzögerungsinsulin ▪ Initiale Dosis und Anpassung: k. A. ▪ Optional zusätzliche Gabe eines kurzwirksamen Insulins 2-oder 3-mal täglich oder einer Mischung aus einem intramedialen und schnellwirksamen Insulin 2-mal täglich bei einem Blutzuckerwert > 126 mg/dl ▪ N = 178
a: Dritte Vergleichsgruppe wurde vom pU nicht herangezogen. b: Es ist aus der Publikation unklar, ob die Dosis 20 mg oder 40 mg täglich betrug. c: keine Angaben zum Insulin-Typ. FPG-Wert: Nüchternplasmaglukose-Wert; MFPG: mittlerer Nüchternplasmaglukose-Wert; MFWBG: mittlerer Nüchternblutzuckerwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation des pU; NPH: neutral protamine Hagedorn; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Tabelle 7: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich:
Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff

Studie	Ausschlussgründe				
	Population (Art der Vorbehandlung)	Studiendauer	Interventionen / zVT	Brückenkomparatoren	Metformin-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen
Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff plus Placebo					
CV181040	●		○		●
(Human)Insulin (plus Sulfonylharnstoff) vs. Sulfonylharnstoff					
Shank 1995		●	○	○	○
Birkeland 1994	●			○	○
Tovi 1998			○		
Nathan 1999	●			○	
Turner 1998 (UKPDS)	●				●
●: Ausschlussgrund; ○: Unklarheit zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bei 4 der 6 vom pU herangezogenen Studien (CV181040, Birkeland 1994, Nathan 1999 und Turner 1998) wurde die falsche Patientenpopulation untersucht, d. h. keine Patienten, deren Blutzucker unter einer maximalen Dosis von Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert war:

- Für die Teilnahme an den Studien CV181040 und Birkeland 1994 waren grundsätzlich Patienten unter einer suboptimalen Dosis von einem Sulfonylharnstoff geeignet. Nach Randomisierung wurde die Glibenclamid-Dosis in beiden Studien auftitriert. Diese Studien beantworten daher die Frage, ob es für Patienten, die sich mitten in der Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff befinden, besser ist, eine Zweifachtherapie zu initiieren oder die Dosis von Sulfonylharnstoff zu erhöhen.
- Für die Teilnahme an den Studien Nathan 1988 und Turner 1988 waren Patienten ausschließlich unter Vorbehandlung mit Diät alleine geeignet.

Darüber hinaus bestanden bei Patienten in 2 Studien (CV181040 und Turner 1998) keine Kontraindikationen gegen Metformin oder dessen Unverträglichkeit. Durch die Studienvorgabe, Metformin als (Notfall)-Medikation zu geben, war in diesen Studien die zweite Zulassungsvoraussetzung für Saxagliptin („für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint“) offensichtlich nicht erfüllt. In Publikationen zu 2 anderen Studien (Shank 1995 und Birkeland 1994 [22]) fanden sich dazu keine Angaben.

Außerdem sprachen folgende Gründe gegen die Verwendbarkeit der Studien:

- Die relevante Studienphase in der Studie Shank 1995 (Phase II) betrug nur 3 Monate und war damit zu kurz. Der Vergleich dieser Studie ist damit für den Vergleich mit der Studie CV181040 mit der Gesamtdauer 6 Monate ungeeignet. Außerdem wurde der Brückenkomparator Glipizid konstant in maximaler Dosis eingesetzt. Aus den Angaben in der Publikation blieb diesbezüglich unklar, ob die Glipizid-Dosis 20 mg oder 40 mg täglich betrug. Die Art der Sulfonylharnstoff-Behandlung entspricht damit nicht der in der Studie CV181040. Eine Dosierung von 40 mg täglich wäre außerdem nicht zulassungskonform [6].
- In der Studie Birkeland 1994 wurde Glibenclamid zwar im Studienverlauf hochtitriert, die maximale Dosis von Glibenclamid betrug dabei 10,5 mg. Im Vergleich dazu hatten über 90 % der Patienten im Brückenkomparatorarm der Studie CV181040 15 mg Glibenclamid erhalten. Aufgrund der Tatsache, dass für die Studie CV181040 unklar ist, ob es sich um eine mikronisierte Form von Glibenclamid handelt, kann die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht abschließend beurteilt werden.

Zusammenfassung

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

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.3.2 sowie 2.8.3.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.8.3.4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff lagen keine relevanten Studien vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ergibt sich für dieses Anwendungsgebiet kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination Saxagliptin 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 ab, der insgesamt einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4. des Dossiers und in Abschnitt 2.8.2.9.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Fragestellung C: Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin (bis zum 21.01.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin (letzte Suche am 04.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin (letzte Suche am 21.01.2013)

Eigene Recherchen:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im relevanten Anwendungsgebiet geeignet ist. Demgegenüber wurden vom pU 2 aus seiner Sicht relevante randomisierte placebokontrollierte Studien vorgelegt (CV181057 und D1680C00007).

Die Studie CV181057 wurde vom pU bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt und in der Dossierbewertung A12-16 bewertet [8]. Aus den jetzt vom pU vorgelegten Informationen ergaben sich keine neuen Erkenntnisse.

Bei der Studie D1680C00007 handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie mit Patienten mit Niereninsuffizienz (Schweregrade moderat bis Endstadium), die unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung (orale Antidiabetika exklusive Metformin und / oder Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten.

Zu Beginn der Studie durchliefen die Patienten eine Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie. Die zuvor eingesetzte Basistherapie sollte in dieser Phase unverändert weitergeführt werden. Der Einleitungsphase folgte die Behandlungsphase der Gesamtdauer von 52 Wochen. Diese bestand wiederum aus 2 Phasen: Phase der stabilen Therapie (die ersten 12 Wochen) und Phase der flexiblen Therapie (die letzten 40 Wochen).

In der Phase der stabilen Therapie waren Patienten beider Behandlungsarme angehalten, die Vorbehandlung unverändert fortzuführen, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Eine Veränderung der Insulindosis war ausschließ-

lich aus Sicherheitsgründen möglich. Üblicherweise würde jedoch bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse.

In der Phase der flexiblen Therapie (keine erneute Randomisierung) wurde die Therapie der Patienten aus der ersten Behandlungsphase fortgeführt. Im Unterschied zur ersten Behandlungsphase konnte in der Studie die Insulindosierung jedoch in den beiden Behandlungsarmen patientenindividuell verändert werden. Außerdem konnten weitere Medikationen inklusive Insulin hinzugefügt werden. Es ist allerdings nicht abschließend klar, ob in dieser Phase auch der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes möglich war. Es ist auch unklar (falls der Wechsel möglich war), nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp durchgeführt wurde und ob der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde.

Da zudem die Patienten des Interventionsarms zu diesem Zeitpunkt in beiden Studien schon mit Saxagliptin vorbehandelt waren, während die Patienten des Vergleichsarms keine Optimierung ihrer Vorbehandlung erhielten, bestanden zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Phase für die Interventions- und Kontrollgruppen keine gleichen Bedingungen mehr. Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphasen und damit die gesamte Studie D1680C00007 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ungeachtet dessen wären die vom pU vorgelegten Daten nicht relevant gewesen, da er den Zulassungsstatus von Saxagliptin und die Fragestellung nicht angemessen berücksichtigt. Zum einen ist Saxagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht zugelassen (ca. 23 % der Patienten der Studie hatten eine terminale Niereninsuffizienz). Zum anderen wurden die Patienten teilweise mit OAD (andere als Metformin) zusätzlich zu Saxagliptin und Insulin behandelt (ca. 27 % der Patienten), was nicht der Zulassung von Saxagliptin und damit auch nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für das Anwendungsgebiet der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin lagen keine relevanten Studien vor. Damit ergibt sich für dieses Anwendungsgebiet kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der aus den von ihm vorgelegten Daten anhand der Studie CV181057 (nicht aber auf Basis der Studie D1680C00007) einen Zusatznutzen ableitet.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzen

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen,

für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der insgesamt einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4C, Abschnitt 4.4. des Dossiers und in Abschnitt 2.8.4.9.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Fragestellung D: Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (bis zum 21.01.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 04.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 21.01.2013)
- bibliografische Literaturrecherche Studienregistern zu Insulin (ggf. plus Metformin) (letzte Suche am 24.01.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Insulin (ggf. plus Metformin) (letzte Suche am 12.02.2013)

Eigene Recherchen:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus 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 plus 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 [26], Kavapil 2006 [27] und Malone 2003 [28]). Alle 3 Studien sind jedoch zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet. Die Charakterisierung der Studien ist in Tabelle 8 und eine Beschreibung der Interventionen in Tabelle 9 dargestellt. Tabelle 10 stellt die Ausschlussgründe zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus 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 Monaten
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 9: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus 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 = 129	- 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 = 128
Calle-Pascuale 1995 ^b	- 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 ^b	- 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) täglich - N = 116	- Glibenclamid: Anfangsdosis 1,75 mg 1x täglich bis maximal 10,5 mg^c - Metformin: mittlere Dosis (Spanne) ca. 1660 mg (500-3000 mg) 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 (verteilt auf 2-3x täglich), konstante Dosis nach 3. Visite^e - N = 296	- Glibenclamid: Dosierung nach Blutzuckerzielwert: < 7 mmol/l^d - Metformin: 1500-2550 mg (verteilt auf 2-3x täglich), konstante Dosis nach 3. Visite^e - N = 301
a: eingesetzte Sulfonylharnstoffe (eigne Berechnungen): Glibenclamid (7,8 %), Gliclazid (42,4 %), Glimepirid (46,3 %), Glipizid (3,5 %). b: 3. Vergleichsgruppe nicht relevant / vom pU nicht herangezogen c: maximale Dosis konnte überschritten werden, dann wurde die Gabe auf 2x täglich verteilt; keine Angaben zu entsprechenden Dosis und zum Anteil der Patienten mit $> 10,5$ mg d: 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 e: mittlere Dosis (keine Angaben zur Varianz): Intervention: 1813 mg, Brückenkomparator: 1968 mg. BIAsp 30: Biphasic Insulin Aspartat 30; IE: Internationale Einheiten; N: Anzahl randomisierter Patienten; NPL: Neutrales Protamin Lispro; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZN: Zink-verzögert.		

Tabelle 10: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich:
Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus 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. Somit ist die Studie 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 [29]. Es bleibt unklar, wie viele Patienten der Gesamtpopulation mit Metformin in einer XR-Formulierung behandelt wurden.

Alle 3 Studien, die der pU für die Komparator-Seite heranzieht (Calle-Pascuale 1995 [26], Kavapil 2006 [27] und Malone 2003 [28]) 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 Sulfonylharnstoff-Behandlung entspricht damit weder der Zulassungsvoraussetzung noch der Behandlung in Studie D1680L00006. Darüber hinaus konnte für Glibenclamid die maximale Dosis von 10,5 mg täglich [4] überschritten werden. Wie hoch der Anteil der Patienten mit einer zulassungskonformen Dosierung war, blieb unklar.
- Auch der Vergleichsarm in Malone 2003 war als Brückenkompator 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.

Zusammenfassung

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

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4D, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.5.2 sowie 2.8.5.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4D, Abschnitt 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.8.5.4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff lagen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen von Saxagliptin in diesem Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der insgesamt einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4D, Abschnitt 4.4. des Dossiers und in Abschnitt 2.8.5.9.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens - Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Saxagliptin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 11: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Glipizid ^a	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Gemäß Auftrag des G-BA wurde zusätzlich der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A bis D, jeweils Abschnitt 4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.9.2, 2.8.3.9.2, 2.8.4.9.2 sowie 2.8.5.9.2 sowie 2.8.5.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zur Fragestellungen befinden sich in Modul 4A bis 4D (jeweils Abschnitt 4.2.1) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Saxagliptin zu untersuchen. Für die frühe Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ausführungen zum Zusatznutzen bewertet.

Das Dossier bearbeitet 4 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens, die der pU gemäß Zulassung wie folgt aufteilte:

- Kombination Saxagliptin plus Metformin (Fragestellung A),
- Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung B)
- Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin (Fragestellung C),
- Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung D).

Die Kommentare zum Dossier des pU orientieren sich primär an der Unterteilung in diese 4 Anwendungsgebiete und deren Benennung des pU. Die Angaben im Dossier zu diesen Indikationsgebieten werden nachfolgend separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.8.2 (Fragestellung A), 2.8.3 (Fragestellung B), 2.8.4 (Fragestellung C) und 2.8.5 (Fragestellung D).

2.8.2 Kommentar zur Fragestellung A

2.8.2.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung A bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Saxagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [2].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zur Beantwortung der Fragestellung A benennt der pU Metformin plus Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Er weist jedoch darauf hin, dass der Zusatznutzen u. a. auf Basis der direkt vergleichenden Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) herangezogen (Fragestellung A1). Es wird darüber hinaus im Auftrag des G-BA als separate Fragestellung untersucht, ob sich auf Basis der direkt vergleichenden Zulassungsstudie einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zur Zweifachtherapie Metformin plus Glipizid ableiten lässt (Fragestellung A2).

Als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie definiert der pU die Kombination aus einem anderen DPP-4-Inhibitor und Metformin. Die Argumentation des pU entspricht der im Dossier für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt (siehe Bewertung A12-16 [8]). Die alternative zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Weiteren nicht betrachtet.

2.8.2.2 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 von Saxagliptin plus 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 alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen Sulfonylharnstoffe ohne Einschränkungen indiziert sind und eingesetzt werden können, gegenüber der Vergleichstherapie aus Metformin plus Sulfonylharnstoff nachzuweisen.

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

Population

Grundsätzlich ist die vom pU definierte Population adäquat und berücksichtigt maßgeblich bei der Definition der Patientenpopulation den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [2]. Der pU ergänzt diese Definition allerdings um den Zusatz „bei denen Sulfonylharnstoffe ohne Einschränkungen indiziert sind und eingesetzt werden können“. Diese hebt er hervor, um die Fragestellung von seiner alternativen Fragestellung abzugrenzen (zu weiteren Ausführungen siehe Abschnitt 2.8.2.1).

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie im Indikationsgebiet benennt der pU eine Kombinationsbehandlung aus Metformin plus Sulfonylharnstoff, ohne Einschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glimepirid und Glibenclamid. Entsprechend seiner Fragestellung leitet der pU den Zusatznutzen auf Basis von 2 randomisierten kontrollierten Studien ab. In der Studie D1680L00002 wurde Saxagliptin mit Glimepirid, jeweils als Zweifachtherapie mit Metformin, verglichen. In der anderen Studie D1680C00001 wurde ein Vergleich von

Saxagliptin mit Glipizid, auch jeweils als Zweifachtherapie mit Metformin, durchgeführt. Anhand dieser Studien führt der pU eine Meta-Analyse durch.

Vom Vorgehen des pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung abgewichen. Die beiden Studien werden separat bewertet und der Zusatznutzen jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehungsweise gegenüber Glipizid bewertet.

Studientyp

Beim Studientyp gibt der pU an, nur Studien mit einer zahlenmäßig relevanten Patientenpopulation einzuschließen (mindestens 50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm). Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.

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) [8].

2.8.2.3 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 der Kombination Saxagliptin plus Metformin sowohl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)] als auch gegenüber einer Zweifachtherapie aus Metformin plus Glipizid jeweils keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.3.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und- analyse nicht kommentiert.

2.8.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien zu direkten Vergleichen

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit Saxagliptin plus Metformin 14 Studien, von denen er 2 Studien als relevant erachtet (Studie D1680L00002 und Studie D1680C00001). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zur Kombination Saxagliptin plus Metformin war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU die Suchen mit den Freitextbegriffen „diabetes mellitus“, „NIDDM“ und „T2DM“ eingeschränkt, so dass weitere passende Begriffe wie z.B. „diabetic“ oder „type 2 diabetes“ nicht mitgesucht wurden. Insbesondere in MEDLINE stellt dies ein Problem dar, da somit beispielsweise nicht-verschlagwortete Datensätze in nicht ausreichender Sensitivität gefunden werden.

Bei der Recherche in EMBASE wurden bei der Suche Referenzen, die im documentation type-Feld (DIMDI) den Eintrag „review“ haben, mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen. In der Literatur [30,31] wird kontrovers diskutiert, ob der Gebrauch einer NOT-Verknüpfung einen adäquaten Ausschluss bestimmter Publikationstypen darstellt.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel: Im ICTRP Search Portal wird der Begriff „Diabetes mellitus“ im Feld „Condition“ gesucht. Dies hat zu Folge, dass Registereinträge, die nur „Diabetes“ beinhalten, nicht identifiziert werden.

Zusammenfassung

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

Aufgrund der Bestandsmarktbewertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern 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 zur Kombination Saxagliptin plus Metformin identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Da für die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ die vom pU vorgelegten Studien aufgrund der geringen Beobachtungsdauer aus Sicht des pU eine geringe Aussagekraft hatten, hat er eine gemeinsame bibliografische Literaturrecherche nach systematischen Übersichten mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Das Vorgehen entsprach dabei dem im Dossier für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin.

Wie in der Dossierbewertung zur fixen Kombination Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) erläutert [8], sind die vom pU genannten weiteren Untersuchungen für den Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Daher war die Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools nicht erforderlich.

2.8.2.4.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU enthält 2 Studien: Studie D1680L00002 (Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin) und Studie D1680C00001 (Vergleich Saxagliptin plus Metformin versus Glipizid plus Metformin). Beide Studien sind für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ist insbesondere damit begründet, dass nur für Glimepirid (Studie D1680L00002) bzw. Glipizid (Studie D1680C00001), nicht jedoch für Saxagliptin Zielblutzuckerwerte in der ersten Studienphase vorgegeben waren. Daher stellen beide Studien keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierten Interventionen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) dar. Es ist daher nicht sicher, dass die in den Studien beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Eine detaillierte Erläuterung des Designs und der daraus folgenden Begründung für den Ausschluss der Studien D1680L00002 und D1680C00001 ist der Bewertung A13-14 [12] zu entnehmen.

2.8.2.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Kombination Saxagliptin plus Metformin vor. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin herangezogen.

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

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

2.8.2.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Wie im Dossier für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin, legt der pU dar, dass über die Informationen aus randomisierten kontrollierten Studien hinaus unterstützende Daten aus systematischen Reviews herangezogen werden sollten. Für seine Bewertung bezieht er sich analog zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin auf eine Meta-Analyse mit Daten aus 8 randomisierten kontrollierten Studien [32]. Ergebnisse dieser Meta-Analyse stellt der pU gegenüber den Ergebnissen aus weiteren systematischen Übersichten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Selvin (eine Meta-Analyse der randomisierten Studien) [33] und Rao (eine Meta-Analyse der Beobachtungsstudien) [34]).

Wie in der Dossierbewertung zur fixen Kombination Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) erläutert [8], ist die Betrachtung dieser Meta-Analysen – separat oder in Form eines indirekten Vergleichs – allerdings nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

2.8.2.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.9.1 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 seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.3.3).

2.8.2.9.2 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.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ab. Insgesamt leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Altersgruppe < 75 Jahre und einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre ab (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.1).

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen geeignet sind.

2.8.2.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin plus Metformin herangezogen.

Im Dossier des pU werden jedoch weitere Untersuchungen zur Beschreibung der „kardiovaskulären Morbidität und Mortalität“ und der „zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität“ unter einer Saxagliptin-Behandlung beschrieben. Als Grund nennt der pU, dass das Auftreten kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse (Morbidität und Mortalität) zwar in einzelnen randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sei, die Ergebnisse aufgrund der teilweise kurzen Behandlungsdauer und der geringen Anzahl kardialer Ereignisse jedoch eine geringe Aussagekraft besäßen.

Da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht relevant sind, ist auch die Begründung des pU zur Vorlage dieser Untersuchungen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zur Begründung des pU zur Vorlage weiterer Untersuchungen.

2.8.2.10.3 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.

In Abschnitt 4.5.2 des Moduls 4A weist der pU jedoch auf die Studie SAVOR-TIMI 53 hin, in der 16 500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem frühen kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren aufgenommen sind. In dieser Studie soll die Überlegenheit von Saxagliptin (als Mono- oder Kombinationstherapie) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts gezeigt werden, allerdings

gegenüber Placebo und nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Jahr 2013 erwartet.

2.8.2.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine Studien vorliegen, die für die vorliegenden Fragestellungen im Indikationsgebiet relevant sind, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.8.3 Kommentar zur Fragestellung B

2.8.3.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Saxagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [2].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen. Diese definiert er jedoch als Kombinationsbehandlung mit Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff. Eine Einschränkung auf die vom G-BA genannten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid lässt der pU unberücksichtigt.

In der vorliegenden Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA verwendet [Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin. Studien mit Humaninsulin in Kombination mit anderen Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid) werden jedoch nicht per se ausgeschlossen. Für solche Studien wird jeweils überprüft, ob sie für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie definiert der pU die Kombination aus einem anderen DPP-4-Inhibitor und Sulfonylharnstoff. Die Argumentation ist der im Dossier zu Dapagliflozin des gleichen pUs inhaltlich ähnlich. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt (siehe Bewertung A12-18 [9]). Die alternative zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Weiteren nicht betrachtet.

2.8.3.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit einem Sulfonylharnstoff alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist, gegenüber der Vergleichstherapie aus Humaninsulin und Sulfonylharnstoff oder gegebenenfalls nur Humaninsulin nachzuweisen. Dabei beschreibt der pU in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien, dass eine Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff in einer maximal verträglichen Dosis erfolgen soll.

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

Population

Grundsätzlich ist die vom pU definierte Population adäquat und berücksichtigt maßgeblich bei der Definition der Patientenpopulation den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [2]. Der pU ergänzt diese Definition allerdings um den Zusatz „bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist“. Diese hebt er hervor, um die Fragestellung von seiner alternativen Fragestellung abzugrenzen (siehe Abschnitt 2.8.3.1).

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) [8].

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 geringer Evidenzlage zwecks Durchführung indirekter Vergleiche auch Studien mit einer Studiendauer von ≥ 18 Wochen eingeschlossen werden.

Dem Vorgehen des pU, unter den genannten Bedingungen auch Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen einzuschließen, wird nicht gefolgt. Die Mindestdauer 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 EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus [35], wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

2.8.3.3 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 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen (siehe

Abschnitt 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.8.3.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff 4 Studien, von denen er eine Studie (CV181040) als relevant erachtet. Diese Studie zieht der pU für die Bewertung des medizinischen Nutzens und für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran. Eine bereits abgeschlossene potentiell relevante Studie (DE1680C00007) schließt der pU in seinen Studienpool nicht ein, da laut pU die mit Sulfonylharnstoff vorbehandelte Teilpopulation der Studie zu wenige Patienten enthält.

Studien zu direkten Vergleichen

Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern

Die Suchstrategien zur Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff sind identisch zu denen im Anwendungsgebiet A (einschließlich Recherchedatum, siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Die identifizierten Mängel werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt.

Zusammenfassung

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

Aufgrund der Bestandsmarktbewertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern 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 zur Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff identifiziert.

Studien zu indirekten Vergleichen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zur Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorlag, wurden zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durch den pU separate Recherchen zu Insulin und Sulfonylharnstoffen (mit einer AND-Verknüpfung) durchgeführt. Sulfonylharnstoffe mit oder ohne Placebo dienten dabei laut Methoden des pU (Modul 4B, S. 36) als Brückenkomparator.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel.

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU die Suchen mit den Freitextbegriffen „diabetes mellitus“, „NIDDM“ und „T2DM“ eingeschränkt, so dass weitere passende Begriffe wie z. B. „type 2 diabetes“ nicht mitgesucht wurden. Insbesondere in MEDLINE stellt dies ein Problem dar, da somit beispielsweise nicht-verschlagwortete Datensätze in nicht ausreichender Sensitivität gefunden werden.

Bei der Recherche in EMBASE wurden bei der Suche Referenzen, die im documentation type-Feld (DIMDI) den Eintrag „review“ haben, mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen. In der Literatur [30,31] wird kontrovers diskutiert, ob der Gebrauch einer NOT-Verknüpfung einen adäquaten Ausschluss bestimmter Publikationstypen darstellt.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel: Im ICTRP Search Portal wird der Begriff „Diabetes mellitus“ im Feld „Condition“ gesucht. Dies hat zu Folge, dass Registereinträge, die nur „Diabetes“ beinhalten, nicht identifiziert werden.

Zusammenfassung

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

Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde dennoch verzichtet, da insgesamt keine für den adjustierten indirekten Vergleich geeigneten Studien vorlagen (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.8.3.4.2 Studienpool

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

Direkte Vergleiche

Direkt vergleichende Studien zwischen Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA liegen nicht vor.

Indirekte Vergleiche

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

Für den indirekten Vergleich schließt der pU auf der Seite der Intervention (Saxagliptin plus Glimepirid) eine Studie CV181040 ein. Auf der Komparator-Seite identifizierte der pU über eine bibliografische Literaturrecherche 5 aus seiner Sicht relevante Studien für den indirekten Vergleich (Shank 1995 [21], Birkeland 1994 [22], Tovi 1998 [23], Nathan 1988 [24] und Turner 1998 [25]).

Die Studien CV181040 sowie die Studien Shank 1995, Birkeland 1994, Nathan 1988 und Turner 1998 sind, wie in Abschnitt 2.4.1 ausführlich beschrieben, für die Fragestellung nicht relevant.

An dieser Stelle ist ergänzend auf die Studie DE1680C00007 hinzuweisen, die der pU in seinen Studienpool nicht eingeschlossen hat (siehe Abschnitt 2.8.3.4.1). In dieser Studie wurde ein Vergleich von Saxagliptin in Kombination mit oralen Antidiabetika versus orale Antidiabetika, jeweils mit oder ohne Insulin durchgeführt. Eingeschlossen waren ausschließlich Patienten mit Niereninsuffizienz. Der pU begründet den Ausschluss dieser Studie damit, dass die mit Sulfonylharnstoff vorbehandelte Teilpopulation (für das Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation dieser Studie) zu wenige Patienten enthält. Diese Vorgehensweise entspricht eigenen Kriterien des pU nicht. Zum einen hat er (nachvollziehbar) nicht definiert, dass nur Studien mit einer bestimmten Zahl der Patienten zu berücksichtigen sind. Der pU erläutert dabei nicht, wie viele Patienten die relevante Teilpopulation hat. Zum anderen widerspricht der Ausschluss dieser Studie der Vorgehensweise des pU: auf der Komparator-Seite schließt er Studien mit kleiner Zahl der Patienten ein (z. B. Studie Shank mit 10 Patienten je Studienarm [21]).

In der Gesamtschau hat der pU weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich relevante Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

2.8.3.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von der Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff vor.

2.8.3.6 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 und werden nicht weiter kommentiert.

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

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

2.8.3.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.8.3.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.3.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in dem Modul 4B 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 Abschnitt 2.4.1).

2.8.3.9.2 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 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt in Modul 4B (Abschnitt 4.4.2) des Dossiers, dass die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf einem adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff und der Vergleichstherapie Insulin plus Sulfonylharnstoff beziehungsweise Insulin alleine basieren. Insgesamt beansprucht der pU einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da 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.

2.8.3.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.3.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Der pU begründet die Vorlage eines adjustierten Vergleiches mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien gegenüber der vom G-BA gestimmten 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 (siehe Abschnitt 2.4.1).

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens des Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.8.3.10.3 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.

2.8.3.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegen, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.8.4 Kommentar zur Fragestellung C

2.8.4.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Saxagliptin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren, wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [2].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen. Dabei benennt er ausschließlich Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie, nicht allerdings auch Humaninsulin alleine. Aus der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch geht allerdings eindeutig hervor, dass im Fall einer Metformin-Unverträglichkeit Humaninsulin alleine als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde.

Als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie definiert der pU die Kombination aus einem anderen DPP-4-Inhibitor und Insulin. Die Argumentation ist der im Dossier zu Dapagliflozin desselben pUs ähnlich. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt (siehe Bewertung A12-18 [9]). Die alternative zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Weiteren nicht betrachtet.

2.8.4.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind und für die die Anwendung von Metformin möglich ist. Außerdem folgt aus den Ausführungen des pU im Dossier (z. B. in Abschnitt 4.4.2), dass diese Fragestellung nur für die Situation gilt, in der keine weiteren Therapieoptionen außer einer Insulindosiseskalation zur Verfügung stehen.

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

Population

Grundsätzlich ist die vom pU definierte Population adäquat und berücksichtigt maßgeblich bei der Definition der Patientenpopulation den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [2].

Der pU ergänzt diese Definition allerdings um den Zusatz „für die die Anwendung von Metformin möglich ist“. Diese hebt er hervor, um seine Fragestellung von der Darstellung der Patientengruppe mit Niereninsuffizienz abzugrenzen, für die Metformin kontraindiziert ist. Für diese Sonderpopulation stellt der pU ergänzend die Ergebnisse einer Studie D1680C00007 dar, zieht sie allerdings nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens heran.

Auch die Erläuterungen des pU, dass die Fragestellung nur für die Situation gilt, in der keine weiteren Therapieoptionen außer einer Insulindosiseskalation zur Verfügung stehen, sind nicht nachvollziehbar. Diese macht der pU, um diese Fragestellung von seiner alternativen Fragestellung abzugrenzen (siehe Abschnitt 2.8.4.1).

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) [8].

Studientyp

Der pU legt fest, nur Studien mit einer zahlenmäßig relevanten Patientenpopulation einzuschließen (mindestens 50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm). Dieser Festlegung wird nicht gefolgt.

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 geringer Evidenzlage zwecks Durchführung indirekter Vergleiche auch Studien mit einer Studiendauer von ≥ 18 Wochen eingeschlossen werden.

Dem Vorgehen des pU, unter den genannten Bedingungen auch Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen einzuschließen, wird nicht gefolgt. Die Mindestdauer 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 EMA empfohlenen Mindeststudien-dauer für konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus [35], wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

2.8.4.3 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 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.8.4.4.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.8.4.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.4.4.1 Informationsbeschaffung

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

Studien zu direkten Vergleichen

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin 4 Studien, von denen er 2 Studien als relevant erachtet (Studie CV181057 und Studie D1680C00007). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern

Die Suchstrategien zur Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin sind identisch zu den Recherchen für das Anwendungsgebiet A (einschließlich Recherchedatum, siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Die identifizierten Mängel werden deshalb nicht noch einmal separat aufgeführt.

Zusammenfassung

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

Aufgrund der Bestandsmarktbewertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und

Studienregistern 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 zur Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin identifiziert.

2.8.4.4.2 Studienpool

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

Der Studienpool für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin enthält 2 Studien, CV181057 und D1680C00007. Anhand der Studie CV181057 leitet der pU den Zusatznutzen ab. Die Ergebnisse der Studie D1680C00007 sollen laut pU die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin plus Insulin in der speziellen Patientengruppe (Patienten mit Niereninsuffizienz) zeigen. Die Studie verwendet der pU aber nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Dies macht der pU allerdings offensichtlich nicht, weil er diese Studie als nicht relevant betrachtet. Die Vorgehensweise des pU ist dadurch zu erklären, dass er als zweckmäßige Vergleichstherapie entgegen der Festlegung des G-BA ausschließlich die Kombination aus Insulin plus Metformin betrachtet.

Die Studie CV181057 wurde vom pU bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt und bewertet [8]. Aus den vom pU jetzt vorgelegten Daten ergaben sich keine neuen Aspekte, weshalb im Grundsatz auf die Bewertung A12-16 verwiesen wird. Eine ausführliche Begründung dazu, warum die Studie D1680C00007 ungeeignet ist, findet sich in Abschnitt 2.5.1 der Nutzenbewertung.

Zusammenfassung

Der pU legt keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin vor.

2.8.4.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin vor.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin herangezogen.

2.8.4.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.8.4.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.4.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in dem Modul 4C in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie CV181057. Die Studie CV181057 ist allerdings für die Fragestellung nicht relevant.

Die Studie D1680C00007 legt der pU ergänzend zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin plus Insulin bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor, zieht sie allerdings nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens heran. Diese Studien wäre jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens auch nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.5.1).

2.8.4.9.2 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 4C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin legt der pU die Ergebnisse der Studie CV181057 zugrunde. Der pU stellt im Einzelnen die Ergebnisse zu den aus seiner Sicht relevanten Endpunkten dar. Dabei macht er getrennt Aussagen zum Zusatznutzen für 2 Teilpopulationen der Studie: (1) Teilpopulation C1 [Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin, mit oder ohne Metformin, behandelt wurden, gegen Insulin plus Metformin] und (2) Teilpopulation C2 [Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin behandelt wurden, gegen Insulin plus Metformin]. Auf diesen Ergebnissen basierend lässt sich aus Sicht des pU einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen (für die Teilpopulation C1) und einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (für die Teilpopulation C2) ableiten.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Die Studie CV181057 ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Dementsprechend sind die Aussagen des pU zum Zusatznutzen der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin nicht relevant.

2.8.4.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.4.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin herangezogen.

2.8.4.10.3 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.

2.8.4.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegen, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.8.5 Kommentar zur Fragestellung D

2.8.5.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung D bezieht sich auf das im Februar 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet von Saxagliptin. Demnach ist Saxagliptin in Kombination mit Metformin und 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“ [2].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zu folgen und benennt Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Zusatz „Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist“. Der pU führt ergänzend aus, dass die Vergleichstherapie „Humaninsulin alleine“ 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 Metformin-verträglichkeit voraus.

Die Argumentation des pU „Humaninsulin alleine“ in seinem Dossier nicht zu betrachten, ist nachvollziehbar. Seine Argumentation an anderer Stelle des Dossier, aufgrund einer unzureichenden Evidenzlage auch Humaninsulin in der Monotherapie zu betrachten, steht im Widerspruch zu diesem vom 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff wird als zweckmäßige Vergleichstherapie primär Metformin plus 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.

Als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie definiert der pU die Kombination aus einem anderen DPP-4-Inhibitor, Sulfonylharnstoff und Metformin. Der pU argumentiert, 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.

2.8.5.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff 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 alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist, gegenüber der vom G-BA 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 [2]. 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 2.8.5.1).

Intervention

Als Einschlusskriterium zur Identifizierung relevanter Studien formuliert der pU Dosierung von Saxagliptin 2,5 oder 5 mg täglich. Laut Fachinformation ist die Dosierung 2,5 mg täglich ausschließlich für Patienten mit Niereninsuffizienz vorgesehen [2]. Da das vorliegende Anwendungsgebiet von Saxagliptin eine Kombination mit Metformin vorsieht, der bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert ist [36], ist für das Anwendungsgebiet nur eine Dosierung 5 mg täglich relevant.

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 Insulinanaloge), 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 Insulinanaloge weicht von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU begründet nicht, warum aus seiner Sicht Studien mit Insulinanaloge 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) [8].

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 [35], wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

2.8.5.3 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 4D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.6.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.8.5.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.5.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (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 plus Metformin plus Sulfonylharnstoff 3 Studien, von denen er eine Studie als relevant erachtet (Studie D1680L00006). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Studien zu direkten Vergleichen

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zur Kombination Saxagliptin plus 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.

Studienregister

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

Die Suchstrategien sind identisch zu denen im Anwendungsgebiet A (einschließlich Recherchedatum, siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Die identifizierten Mängel der Suchstrategien werden deshalb nicht noch einmal separat aufgeführt.

Zusammenfassung

Die beschriebenen Mängel in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarktbewertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern 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 zur Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff identifiziert.

Studien zu indirekten Vergleichen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zur Kombination Saxagliptin plus 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 zu Insulin und Metformin (mit einer AND-Verknüpfung) durchgeführt.

Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern

Für die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche hat der pU das gleiche Suchkonzept wie im Anwendungsgebiet B (indirekter Vergleich) angewendet. Die Suchen unterscheiden sich lediglich in den Begrifflichkeiten zur Intervention. Die identifizierten Mängel sind identisch zu denen im Anwendungsgebiet B (siehe Abschnitt 2.8.3.4.1, Studien zu indirekten Vergleichen) und werden deshalb nicht noch einmal separat aufgeführt.

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 adjustierten indirekten Vergleich geeignet ist, wurde auf eine Vollständigkeitsprüfung verzichtet.

2.8.5.4.2 Studienpool

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

Direkte Vergleiche

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

Indirekte Vergleiche

Der pU präsentiert für Saxagliptin plus 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 plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) eine placebokontrollierte Studie (Studie D1680L00006) ein. Auf der Komparator-Seite identifizierte der pU über eine bibliographische Literaturrecherche 3 aus seiner Sicht relevante Studien für den indirekten Vergleich (Calle-Pascuale 1995 [26], Kavapil 2006 [27] und Malone 2003 [28]). Allerdings sind, wie in Abschnitt 2.8.5.4 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 plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.8.5.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

2.8.5.6 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.

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

Im Dossier des pU wurden keine direktvergleichenden nicht randomisierten Studien herangezogen.

2.8.5.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.8.5.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.5.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in Modul 4D 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 Abschnitt 2.8.5.4).

2.8.5.9.2 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 4D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt in Modul 4D (Abschnitt 4.4.2) des Dossiers, dass die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf einem adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus 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 3D geführten Argumentation ab (siehe Abschnitt 2.8.1). Der vom pU abgeleitete Zusatznutzen beruht ausschließlich auf Ergebnissen zu 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 4D) 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 Abschnitt 2.6.1 zu entnehmen.

2.8.5.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.5.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4D (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 2.6.1).

2.8.5.10.2 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.

2.8.5.10.3 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.

2.8.5.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegen, 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-D (jeweils in 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 grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation bezieht sich laut pU auf 4 Indikationen:

- A) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Metformin).
- B) Patienten, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff).
- C) Patienten, deren Blutzucker unter einer Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin).
- D) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).

Obwohl gemäß Fachinformation eine Kombination mit Glitazonen möglich ist [2], hält der pU diese Kombination für nicht relevant und macht dazu keine Angaben. Dem kann das Institut folgen, da Glitazone in Deutschland nicht mehr verordnungsfähig sind [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht u. a. durch die Gewichtsreduktion sowie die Verminderung von Hypoglykämien therapeutische Vorteile von Saxagliptin.

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 in den 4 Indikationen 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. 84) bzw. 6 639 196 (Modul 3C des Dossiers, S. 39). 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 [37]. Angesichts der hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS Disease-Analyzer-Studie aus. Die in Frage kommende Zielpopulation für die einzelnen Indikationsgebiete wird vom pU wie folgt operationalisiert:

- A) Für die Kombination Saxagliptin plus Metformin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin ein zweites OAD gegeben wird. Dazu zitiert er die „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [38].
- B) Für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff geht der pU davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Sulfonylharnstoff entweder zusätzlich ein zweites OAD (außer Metformin) oder zusätzlich Insulin gegeben werden kann.
- C) Für die Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin nimmt der pU (analog zu A) an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels einer Insulinkombinations- oder Insulinmonotherapie ein weiteres OAD gegeben wird.
- D) Analog geht der pU auch für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich ein drittes OAD gegeben wird.

Der pU weist darauf hin, dass sich bei den Kombinationen Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff und Saxagliptin plus Insulin die Anzahl der mit der 2er-Kombination von Insulin und Sulfonylharnstoff behandelten Patienten überschneidet. Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 12 zu entnehmen. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 90 % beträgt.

Tabelle 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kombination Saxagliptin plus Metformin	Metformin + OAD	776 929 ^b
Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Summe	91 948 ^b
	Davon: Sulfonylharnstoff + OAD ^a	37 552 ^b
	Sulfonylharnstoff + Insulin	54 396 ^b
Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Summe	609 593 ^b
	Davon: Insulin + Metformin + OAD	134 890 ^b
	Insulin + OAD	474 703 ^b
Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD	84 714 ^b
a: außer Metformin b: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum		

Bewertung des Instituts

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

Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Diese Intransparenz ist als kritisch anzusehen. In den 4 Indikationen – ausgenommen der Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff – sind die vom pU angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung allerdings plausibel.

Für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff operationalisiert der pU die GKV-Zielpopulation über 2 Annahmen: (i) Sulfonylharnstoff + OAD außer Metformin, was plausibel ist, und (ii) Sulfonylharnstoff + Insulin, was zwar denkbar ist, aber zu einer Überschätzung führt. Zumal sind die mit der Kombination von Insulin plus Sulfonylharnstoff behandelten Patienten bereits in der Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin mitgezählt.

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

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin für alle 4 vom pU betrachteten Indikationen auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ ein (siehe Abschnitt 2.7).

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt der pU weitere Vergleichstherapien dar, welche in dieser Bewertung jedoch nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 2.2 und 2.8.1). Darüber hinaus unterteilt der pU die Kombinationen Saxagliptin plus Metformin und Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin jeweils in 2 Teilpopulationen. Da für diese Anwendungsgebiete keine relevanten Studien vorlagen, sind auch diese Unterteilungen des pU nicht relevant (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.8.4.4.2).

3.2.1 Behandlungsdauer

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

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass täglich eine Tablette Saxagliptin eingenommen wird. Diese Angaben 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.

Weiterhin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied (-2,09 IE bzw. -2,45 IE je nach Teilpopulation) von den Jahrestherapiekosten ab. Der pU begründet dies damit, dass in den Behandlungsrmen inklusive Saxagliptin in der Studie CV181057 nach 52 Wochen durchschnittlich -2,09 IE Insulin bzw. -2,45 IE Insulin weniger appliziert wurden. Diese Reduktion kann nicht nachvollzogen werden. Zum einen finden sich die Angaben des pU nicht in den zitierten Tabellen 4-65 und 4-66 in Modul 4C des Dossiers wieder. Zum anderen ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Weiterhin wird die Studie CV181057 als nicht relevant erachtet (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.8.4.4.2). Darüber hinaus sieht die Fach- und Gebrauchsinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vor.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Saxagliptin stellt der pU korrekt dar. Die Kostendarstellungen für Metformin und Insulin sind unvollständig, da 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 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 vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für das zu bewertende Arzneimittel Saxagliptin in Höhe von 581,24 € nachvollziehbar.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien – ausgenommen Insulin – sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel, obwohl der pU die Jahrestherapiekosten anhand der Dosierung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation hätte darstellen sollen. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien weichen zudem 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. 13 % für OAD außerhalb von Metformin und Sulfonylharnstoffen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation in den 4 Indikationen – ausgenommen die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff – sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff stellen die Angaben zur Zielpopulation eine Überschätzung dar. Auch weist der pU für die IMS-Daten die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient – ausgenommen Insulin – sind in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Insulin 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 2.8, 3.1, 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

Im Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Saxagliptin und von anderen in Deutschland bereits zugelassenen Antidiabetika. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers beschreibt der pU die Anwendungsgebiete, auf sich das Dossier bezieht. Die Angaben des pU entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU den internationalen Zulassungsstatus dar.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modulen 3A-D jeweils in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Der pU zitiert in Abschnitt 3.4.1 im Wesentlichen jeweils die Abschnitte 4.1 bis 4.5 der Fachinformation. Für das Anwendungsgebiet B und C erwähnt der pU allerdings nicht, dass in Kombination mit Insulin (mit oder Metformin) oder einem Sulfonylharnstoff eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein kann, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Außerdem beschreibt der pU nicht die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich in anderen Abschnitten der Fachinformation befinden (z. B. Maßnahmen bei Überdosierung).

In Abschnitt 3.4 für die Module 3A-D werden die Inhalte des Risk-Management-Plans umfassend beschrieben. Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) des EPAR ergeben. Da der EPAR zu Saxagliptin keinen Anhang IV enthält [39], wurden vom pU zu diesem Abschnitt (in Modulen 3A-D) keine entsprechenden Angaben gemacht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Saxagliptin ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit
 - Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
 - einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
 - einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
- Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
- Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Darüber hinaus ist Saxagliptin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen [2]. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [3] ist dieses Anwendungsgebiet nicht Gegenstand dieser Bewertung.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Zusammenfassung – Saxagliptin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Glipizid ^a	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Gemäß Auftrag des G-BA wurde zusätzlich der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Da der Zusatznutzen für keine der 4 vom pU untersuchten Anwendungsgebiete belegt ist, gibt es folglich 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 die Kombination Saxagliptin plus Metformin gibt der pU 776 929 GKV-Versicherten in der Zielpopulation an, für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff 91 948, für die Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin 609 593 und für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff 84 714. Diese Angaben sind – ausgenommen der Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff – nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff stellen die Angaben zur Zielpopulation eine Überschätzung dar.

Tabelle 14: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikationen	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Saxagliptin + Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	776 929 ^a	Die Angaben zur Zielpopulation in den 4 Indikationen – ausgenommen der Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff – sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch wird die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend abgebildet.
Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	91 948 ^a	
Saxagliptin + Insulin (+ Metformin)	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin- Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	609 593 ^a	
Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	84 714 ^a	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts	
Kombination Saxagliptin plus Metformin			Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient – ausgenommen Insulin – sind in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Insulin weichen nach oben ab, da vom pU auch Kosten für Leistungen, welche die Fach- und Gebrauchsinformation nicht regelhaft vorsieht, berücksichtigt wurden.	
Saxagliptin + Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	650,50 ^a		
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		142,94–160,42 ^a		
Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff				
Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	655,92–673,40 ^a		
Humaninsulin (+ Sulfonylharnstoff ^b)		744,07–835,22 ^a		
Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin				
Saxagliptin + Insulin (+ Metformin)	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1393,57 ^a		
Humaninsulin (+ Metformin)		743,07–812,33 ^a		
Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff				
Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	724,18–741,66 ^a		
Humaninsulin (+ Metformin)		743,07–812,33 ^a		
a: Angaben des pU				
b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimepirid zu verstehen.				
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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle Kodierungen und Patientenpopulationen gleichermaßen.

Onglyza soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation einmal täglich eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit erfolgen. Die empfohlene Dosis von Onglyza ist 5 mg in Kombination mit Met, Insulin (+/-Met) oder einem SU bzw. Met+SU. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Insulin- oder SU-Dosis zu reduzieren.

Vor Beginn der Behandlung mit Onglyza wird eine Nierenfunktionskontrolle empfohlen. Danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden.

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis von Onglyza auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden. Onglyza sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßiger Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Onglyza nicht empfohlen.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Onglyza bei Kindern <18 Jahren vor. Bei älteren Patienten (≥75 Jahre) sollte Onglyza mit Vorsicht angewendet werden.

Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxa vor. Erfahrungen mit Onglyza bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind limitiert.

Onglyza ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP-4i. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxa vermutet wird, sollte Onglyza abgesetzt werden.

Bei Behandlung mit Saxa wurden gelegentlich Pankreatitiden berichtet. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollten Onglyza und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.

Im Rahmen der Routinebetreuung von T2D-Patienten wird eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag, empfohlen.

Cytochrom P₄₅₀ 3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin können die blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza reduzieren.

Da Onglyza Lactose-Monohydrat enthält, sollten Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption Onglyza nicht anwenden.

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

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

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
2. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Onglyza 2,5 mg/5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 15.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bundesanzeiger 2010; 62(175): 3855.
4. Sanofi. Euglucon N: Fachinformation [online]. 10.2012 [Zugriff: 10.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Sanofi-Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 08.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.
7. Pfizer Corporation Austria. Minidiab 5 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 18.06.2013]. URL: <https://pharmaweb.ages.at/downloadDoc.jsf?docId=FIP1296708641>.
8. 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.
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. 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.
11. 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.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin): Addendum; Auftrag A13-14 [online]. 12.04.2013 [Zugriff: 03.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 161). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, List J, Chen R. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8(2): 150-159.
18. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with up-titration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009; 63(9): 1395-1406.
19. Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with glyburide in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on glyburide alone: study CV181040; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

20. Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with glyburide in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on glyburide alone: study CV181040; clinical study report for short-term + long-term double-blind treatment [unveröffentlicht]. 2009.
21. Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44(2): 165-172.
22. Birkeland KI, Hanssen KF, Urdal P, Berg K, Vaaler S. A long-term, randomized, comparative study of insulin versus sulfonylurea therapy in type 2 diabetes. *J Intern Med* 1994; 236(3): 305-313.
23. Tovi J, Engfeldt P. Well-being and symptoms in elderly type 2 diabetes patients with poor metabolic control: effect of insulin treatment. *Pract Diabetes Int* 1998; 15(3): 73-77.
24. Nathan DM, Roussel A, Godine JE. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1988; 108(3): 334-340.
25. Turner R, Murchison L, Wright AD, Oakley N, Kohner E, Hayes R et al. United Kingdom prospective diabetes study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998; 128(3): 165-175.
26. 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.
27. Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M, Kvapil M, Swatko A et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 39-48.
28. Malone JK, Beattie SD, Campaigne BN, Johnson PA, Howard AS, Milicevic Z et al. Therapy after single oral agent failure: adding a second oral agent or an insulin mixture? *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62(3): 187-195.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010; 122(3): 16-27.
33. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19): 2070-2080.
34. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1672-1678.
35. 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.
36. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 02.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med* 2011; 28(8): 919-923.
38. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
39. European Medicines Agency. Onglyza: European public assessment report [online]. 27.10.2009 [Zugriff: 06.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf.
40. 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.

Anhang A – Studie D1680L00002: Studiencharakteristika und Ergebnisse

Die nachfolgenden Tabellen beschreiben das Design der Studie D1680L00002 in Übersicht (Tabelle 16), die verwendeten Interventionen (Tabelle 17) sowie die Charakteristika der Studienpopulation (Tabelle 18). Die Ergebnisse der Studie D1680L00002 sind in der Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
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 Glimepirid (N = 360)	Enrollment: 2 Wochen Lead-in: 2 Wochen Behandlungsphase 52 Wochen	152 Studienzentren ^b 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
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						
b: Diskrepanz zu den Angaben des pU im Anhang 4F des Dossiers, Modul 4A. Dort sind 145 Zentren angegeben.						
N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich –
Therapieregime Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
D1680L00002	Saxagliptin 1-mal 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 ^a 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 ^a 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 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich –
Therapieregime Saxagliptin versus Therapieeregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin)

Studie Charakteristika	Therapieregime Saxagliptin + Metformin	Therapieregime Glimepirid + Metformin
D1680L00002		
N ^a	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: Anzahl aller randomisierten Patienten. MW: Mittelwert; m: männlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Tabelle 19: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin+Metformin			Therapieregime Glimepirid+Metformin			Saxagliptin vs. Glimepirid
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)		N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680L00002							
Mortalität							
Gesamtmortalität	359	1 (0,3)		359	1 (0,3)		Peto OR ^b : 1,00 [0,06; 16,02] > 0,999 ^c
Kardiale Ereignisse ^d	359	10 (2,8)		359	9 (2,5)		RR ^b : 1,11 [0,46; 2,70] 0,881 ^c
Zerebrale Ereignisse							
Erkrankungen des Nervensystems ^e	359	1 (0,3)		359	4 (1,1)		Peto OR ^b : 0,30 [0,05; 1,74] 0,186 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EQ-5D VAS ^f	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz:
	334	73,7 (1,1)	0,6 (0,9)	327	73,3 (1,1)	1,6 (0,9)	-1,0 [-1,1; -0,9] < 0,001 ^g
Nebenwirkungen							
Hypoglykämien							
Schwere Hypoglykämien	359	1 (0,3)		359	6 (1,7)		Peto OR ^b : 0,24 [0,05; 1,05] 0,061 ^c
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/ dl)	359	1 (0,3)		359	36 (10,0)		Peto OR ^b : 0,14 [0,07; 0,26] < 0,001 ^c
HbA1c-Veränderung	Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe [12]						
Pankreatitis	359	0 (0,0)		359	0 (0,0)		nicht berechenbar > 0,999
Nierenfunktions- störung ^h	359	11 (3,1)		359	10 (2,8)		RR ^b : 1,10 [0,47; 2,56] 0,889 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin versus Therapieregime Glimepirid (Zweifachkombination mit Metformin) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin+Metformin		Therapieregime Glimepirid+Metformin		Saxagliptin vs. Glimepirid		
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Gesamtrate UE ⁱ	359	213 (59,3)	359	213 (59,3)	-		
Gesamtrate SUE ⁱ	359	41 (11,4)	359	32 (8,9)	RR ^b : 1,28 [0,83; 1,99] 0,289 ^c		
Therapieabbrüche wegen UE ⁱ	359	16 (4,5)	359	11 (3,1)	RR ^b : 1,45 [0,68; 3,09] 0,374 ^c		
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Gewichtszunahme von mindestens 7 %	359	k. A.	359	k. A.	-		
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz:
Änderung des Körpergewichts in kg ^k	289	84,1 (0,9)	-0,80 (0,2)	282	83,9 (0,9)	1,0 (0,2)	-1,8 [-2,3, -1,3] k. A.

a: Entspricht Safety Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation), sofern nicht anders angegeben.

b: Eigene Berechnung, asymptotisch.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [40]).

d: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse 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 Full Analysis Set 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, t-Test.

h: Unerwünschte Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“

i: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.

k: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte – Observed Cases-Auswertung der FAS-Population.

FAS: Full analysis set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Anhang B – Studie D1680C00001: Studiencharakteristika und Ergebnisse

Die nachfolgenden Tabellen beschreiben das Design der Studie D1680C00001 in Übersicht (Tabelle 20), die verwendeten Interventionen (Tabelle 21) sowie die Charakteristika der Studienpopulation (Tabelle 22). Die Ergebnisse der Studie D1680C00001 sind in der Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin versus Therapieregime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
D1680C00001	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie. Metformin Tagesdosis ≥ 1500 mg	Therapieregime mit Saxagliptin (N = 428) Therapieregime mit Glipizid (N = 430)	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
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						
N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich –
Therapieregime Saxagliptin versus Therapieregime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
D1680C00001	Saxagliptin 1-mal 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 ^a 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 ^a oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde	Metformin ^b 1500, 2000, 2500 oder 3000 mg täglich
a: unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfbereich 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 1500 mg täglich umgestellt; entsprechend 2000-2499 mg auf 2000 mg täglich, 2500-2550 mg auf 2500 mg täglich und > 2500 mg auf 3000 mg täglich. Die Dosis durfte während des Studienverlaufs nicht geändert werden. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich –
Therapieregime Saxagliptin versus Therapieeregime Glipizid (Zweifachkombination mit
Metformin, Gesamtpopulation)

Studie Charakteristika	Therapieregime Saxagliptin + Metformin	Therapieregime Glipizid + Metformin
D1680C00001		
N ^a	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: Alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. MW: Mittelwert; m: männlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 23: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin versus Therapieregime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin + Metformin		Therapieregime Glipizid + Metformin		Saxagliptin vs. Glipizid
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001					
Mortalität					
Gesamtmortalität	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	Peto OR ^b : 1,96 [0,39; 9,78] 0,428 ^c
Kardiale Ereignisse^d	428	13 (3,0)	430	10 (2,3)	RR ^b : 1,31 [0,58; 2,95] 0,529 ^c
Zerebrale Ereignisse					
Erkrankungen des Nervensystems ^e	428	5 (1,2)	430	5 (1,2)	RR ^b : 1,00 [0,29; 3,45] > 0,999 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
Hypoglykämien					
Schwere Hypoglykämien ^f	428	k. A.	430	k. A.	k. A.
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	428	0 (0,0)	430	43 (10,0)	Peto OR ^b : 0,12 [0,07; 0,23] < 0,001 ^c
HbA1c-Veränderung	Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe [12]				
Pankreatitis	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	Peto OR ^b : 1,00 [0,06; 16,01] > 0,999 ^c
Gesamtrate UE ^g	428	284 (66,4)	430	275 (64,0)	
Gesamtrate SUE ^h	428	54 (12,6)	430	55 (12,8)	RR ^b : 0,99 [0,69; 1,40] 0,955 ^c
Therapieabbrüche wegen UE ^h	428	21 (4,9)	430	24 (5,6)	RR ^b : 0,88 [0,50; 1,55] 0,675 ^c
Nierenfunktions- störungen ⁱ	428	20 (4,7)	430	28 (6,5)	RR ^b : 0,72 [0,41; 1,25] 0,244 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin versus Therapieregime Glipizid (Zweifachkombination mit Metformin) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin + Metformin			Therapieregime Glipizid + Metformin			Saxagliptin vs. Glipizid
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)		N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Gewichtszunahme von mindestens 7 %	428	6 (1,4)		430	37 (8,6)		RR ^b : 0,16 [0,07; 0,38] < 0,001 ^c
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz:
Änderung des Körpergewichts in kg ^d	428	88,7 (0,9)	-1,2 (0,2)	430	88,6 (1,0)	1,24 (0,2)	-2,5 [-3,0; -1,9] k. A. ^k
a: Entspricht Safety Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhalten Studienmedikation), sofern nicht anders angegeben. b: Eigene Berechnung, asymptotisch c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [40]). d: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse 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: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar. Die in der Studie verwendete Operationalisierung (<i>major</i>) 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. g: Hierbei wurden Hypoglykämien nicht erfasst. h: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. i: Unerwünschte Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“. j: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte (LOCF-Auswertung). k: Zugehöriger p-Wert nicht berechenbar, da adjustierte Analyse. k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.							

Anhang C – 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 beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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?