

IQWiG-Berichte – Nr. 197

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

Dossierbewertung

Auftrag: A13-32
Version: 1.0
Stand: 28.11.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.08.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-32

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:

Die Dossierbewertung wurde unter Berücksichtigung externer medizinisch-fachlicher Expertise erstellt. Das IQWiG hat hierfür auf Informationen zurückgegriffen, die es kürzlich im Rahmen der Bestandsmarktbewertungen der Gliptine (unter anderem Saxagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika) erhalten hat (Aufträge A13-01, A13-02, A13-03, A13-16 und A13-17). Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Teresa Schade
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Stefan K. Lhachimi
- Katrin Nink
- 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.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.3.1 Eingeschlossene Studien	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	8
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	8
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	9
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	10
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	10
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	14
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	15
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	15
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	15
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	16
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	16

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	16
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	16
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	17
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	17
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	17
3	Kosten der Therapie	18
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	18
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	18
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	19
3.2.1	Behandlungsdauer	19
3.2.2	Verbrauch	19
3.2.3	Kosten.....	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6	Versorgungsanteile	20
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	20
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	21
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	21
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	21
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	23
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	23

5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
6	Literatur	27
Anhang A – Darstellung der ausgeschlossenen Studien		29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid).....	7
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	19
Tabelle 4: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	24
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	24
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid).....	31
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid).....	33

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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung eines im Juli 2013 neu zugelassenen Anwendungsgebietes des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.08.2013 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 Berücksichtigung externer medizinisch-fachlicher Expertise erstellt. Das IQWiG hat hierfür auf Informationen zurückgegriffen, die es im Rahmen der Dossierbewertungen des sogenannten Bestandsmarkts der Gliptine (unter anderem Saxagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika) erhalten hat (Aufträge A13-01, A13-02, A13-03, A13-16 und A13-17). Diese Informationen umfassen die Themenbereiche Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis.

Für die Dossierbewertung ist die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen grundsätzlich vorgesehen. Da bereits im Rahmen der kürzlich durchgeführten Dossierbewertungen des sogenannten Bestandsmarkts der Gliptine (Aufträge A13-01, A13-02, A13-03, A13-16 und A13-17) keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen waren, wurde für die vorliegende Bewertung auf einen erneuten Versuch der Einbindung verzichtet.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung eines im Juli 2013 neu zugelassenen Anwendungsgebietes des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.08.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus für das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Monotherapie:

- Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Der pU schließt sich grundsätzlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, schließt aber in seine Recherche zusätzlich den Sulfonylharnstoff Glipizid ein. Da der pU jedoch keine Studien mit Glipizid vorlegt ist diese Abweichung ohne Bedeutung.

Die Nutzenbewertung wird für Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf der Basis randomisiert kontrollierter Studien (Minstdauer ≥ 24 Wochen).

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in der Monotherapie zu treffen.

Der pU legt keine direkt vergleichende Studie zu Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor. Er führt jedoch einen einfach adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff durch. Als Brückenkomparator wählt er Placebo.

Auf der Saxagliptinseite schließt der pU 4 Studien ein, die Saxagliptin mit Placebo vergleichen (CV181011, CV181038, D1680C00005 und D1680C00008). Auf der Sulfonylharnstoffseite schließt er ebenfalls 4 Studien ein (Garber 2002, Hoffmann 1994,

HOE 490 8-USA-202-DM und Segal 1997). In diesen wird Glibenclamid oder Glimepirid mit Placebo verglichen.

Alle 8 vom pU eingeschlossenen Studien sind jedoch zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet. In keiner der 8 Studien wurde die interessierende Patientengruppe – Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin – untersucht. Ein Teil der Studien war zudem aufgrund einer zu kurzen Studiendauer oder einer nicht zulassungskonformen Anwendung des Sulfonylharnstoffs für die Bewertung nicht geeignet.

Insgesamt lagen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus für das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Monotherapie [3]:

- Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Der pU schließt sich grundsätzlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. In seiner Recherche schließt der pU jedoch neben den beiden vom G-BA festgelegten Sulfonylharnstoffen zusätzlich Glipizid ein und berücksichtigt die Einschränkung auf die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid nicht. Direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid würden gemäß Auftrag des G-BA in einer separaten Fragestellung bewertet werden. Der pU legt jedoch keine direkt vergleichenden Studien gegenüber Glipizid vor und schließt auch in seinen indirekten Vergleich nur Studien mit Glibenclamid oder Glimepirid ein.

Darüber hinaus definiert der pU zusätzlich eine Patientengruppe, bei der aus seiner Sicht Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patienten benennt er DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Eine eindeutige Charakterisierung dieser Patientenpopulation fehlt. Zudem verfolgt der pU die von ihm beschriebene Population in der Fragestellung und der Auswahl der Studien nicht weiter und legt keine Daten für diese Population vor.

Die Nutzenbewertung wird zusammenfassend für Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die vom pU genannte alternative Vergleichstherapie wird in der Nutzenbewertung nicht betrachtet.

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

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin (bis zum 05.07.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Saxagliptin (letzte Suche am 09.07.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 15.07.2013)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Sulfonylharnstoffen (letzte Suche am 12.07.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sulfonylharnstoffen (letzte Suche am 15.07.2013)

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

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in der Monotherapie zu treffen. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkte Vergleiche

Der pU legt keine direkt vergleichende Studie zu Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor.

Indirekte Vergleiche

Der pU legt einen einfach adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff vor. Als Brückenkomparator wählt er Placebo. Auf der Saxagliptinseite schließt der pU 4 Studien ein, die Saxagliptin mit Placebo vergleichen. Auf der Sulfonylharnstoffseite schließt er ebenfalls 4 Studien ein. In diesen wird Glibenclamid oder Glimepirid mit Placebo verglichen.

Alle 8 vom pU eingeschlossenen Studien sind jedoch zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet. Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Ausschlussgründe in der Übersicht.

Tabelle 2: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich:
Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)

Studie	Ausschlussgründe			
	Population	Studiendauer	Überschreitung zugelassene Maximaldosis Sulfonylharnstoff	Fehlende oder nicht zulassungskonforme Titration Sulfonylharnstoff
Saxagliptin vs. Placebo				
CV181011	●			
CV181038	●			
D1680C00005	●			
D1680C00008	●			
Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vs. Placebo				
Garber 2002	●	●		
Hoffmann 1994	●			●
HOE 490 8-USA-202-DM (Schade 1998) ^a	●	●	●	
Segal 1997	●			●
a: Bei HOE 490 8-USA-202-DM handelt es sich um dieselbe Studie wie Schade 1998 in der Bewertung von Sitagliptin (Auftrag A13-02).				

In keiner der 8 Studien wurde die interessierende Patientenpopulation – Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin – untersucht. Ein Teil der Studien war zudem aufgrund einer zu kurzen Studiendauer (Garber 2002 [4] und HOE 490 8-USA-202-DM [5,6]) oder einer nicht zulassungskonformen Anwendung des Sulfonylharnstoffs (Hoffmann 1994 [7], HOE 490 8-USA-202-DM [5,6] und Segal 1997 [8]) für die Bewertung nicht geeignet.

Ein ausführliche Darstellung der Studien des indirekten Vergleichs und der Gründe für den Ausschluss finden sich in Anhang A des vorliegenden Berichts. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass alle 4 Sulfonylharnstoffstudien auch im Dossier zum Wirkstoff Sitagliptin herangezogen (anderer pU) und aus der Bewertung ebenfalls begründet ausgeschlossen wurden (Auftrag A13-02 [9]).

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers, in den Abschnitten 2.7.2.3.1 und 2.7.2.3.2 sowie in Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin 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 für Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Zudem leitet der pU gegenüber einer von ihm selbst definierten „alternativen Vergleichstherapie“ (DPP-4-Inhibitoren) keinen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Bestehende Zulassung

Das Dossier bezieht sich auf das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Monotherapie. Saxagliptin ist in der Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert ist und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat für die Zulassungserweiterung von Saxagliptin in der Monotherapie keine separate Beratungsanfrage an den G-BA gestellt. Stattdessen bezieht sich der pU auf die Beratung zum Wirkstoff Dapagliflozin, da beide Wirkstoffe aus seiner Sicht in der Monotherapie eine analoge Anwendung haben. Der pU gibt an, Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als Vergleichstherapie heranzuziehen. Dies entspricht der vom G-BA für Saxagliptin festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insgesamt jedoch nicht konsistent. In seinen Einschlusskriterien für Studien in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4A) bezieht der pU zusätzlich den Sulfonylharnstoff Glipizid ein. Da der pU jedoch keine vergleichenden Studien mit Glipizid vorlegt, ist diese Abweichung ohne Bedeutung. Direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid würden gemäß Auftrag des G-BA in einer separaten Fragestellung bewertet werden.

Angaben zur alternativen Vergleichstherapie

Aus Sicht des pU gibt es Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation nennt der pU DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Der pU sieht die fehlende Eignung durch das seiner Ansicht nach ungünstige Nebenwirkungsprofil (vornehmlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme) begründet. Vergleichbare Argumente hat er ebenfalls in seinem Dossier zum Wirkstoff Dapagliflozin angeführt [10]. Zusätzlich beschreibt der pU Patienten, bei denen Sulfonylharnstoffe nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz als solche, für die die alternative Vergleichstherapie aus seiner Sicht infrage kommt.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation des Sulfonylharnstoffs Glibenclamid [11] werden zwar Hypoglykämien und Gewichtszunahme als mögliche Nebenwirkungen genannt. Das Auftreten solcher Ereignisse führt jedoch nicht dazu, dass das Arzneimittel nicht angewendet werden kann. Patienten mit inadäquater Blutzuckerkontrolle unter Sulfonylharnstoffen sind nicht von der vorliegenden Indikation (Monotherapie) umfasst, sondern wären gemäß Zulassung von Saxagliptin mit einer

Zweifachkombination zu behandeln. Die zweckmäßige Vergleichstherapie dient zudem nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein. Im vorliegenden Fall wird die Gruppe der Patienten, die für eine Sulfonylharnstofftherapie nicht infrage kommen (und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist), nicht als klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen (siehe hierzu auch die Dossierbewertung von Dapagliflozin, Auftrag A12-18 [12]).

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wären zwar abgrenzbar, der pU hat diese Population wie auch für die oben genannten Beispiele jedoch weder in der Fragestellung noch in der Auswahl der Studien weiter verfolgt und daher auch keine Daten für diese Patientenkollektive vorgelegt. Die vom pU präsentierten Daten sind daher – unabhängig von der Frage, ob eine alternative Vergleichstherapie sinnvoll ist – nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die vom pU genannte Patientenpopulation zu treffen. Die vom pU genannte alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung daher nicht berücksichtigt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU formuliert 2 Fragestellungen, die sich hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation und des Komparators unterscheiden:

- Primäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist.
- Sekundäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen bzw. eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

Für die Nutzenbewertung ist nur die primäre Fragestellung relevant. Die sekundäre Fragestellung wird nachfolgend daher nicht kommentiert.

Population

Bei der Definition der Patientenpopulation für den Studieneinschluss geht der pU inkonsistent vor. In Abschnitt 4.2.1 (Modul 4A) beschreibt er in seiner Fragestellung die Patientenpopulation als erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, für die Metformin aufgrund

von Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Gemäß Fachinformation ist Saxagliptin in der Monotherapie ebenfalls für Patienten zugelassen, für die Metformin aufgrund einer Kontraindikation ungeeignet ist [3]. Der pU führt im nächsten Schritt weder die Kontraindikation noch die Unverträglichkeit gegenüber Metformin in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien für Studien (Abschnitt 4.2.2, Modul 4A) auf, so dass die Kriterien nicht der Zulassung entsprechen [3]. Der pU argumentiert, dass davon auszugehen sei, dass es keine bedeutenden Unterschiede in der Wirkung von Saxagliptin zwischen Patienten mit und ohne Metformin-Unverträglichkeit gäbe und die Ergebnisse in der Population ohne dokumentierte Metformin-Unverträglichkeit als repräsentativ für die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit angesehen werden können. Dies begründet der pU mit der auf Basis von Studien mit Patienten ohne dokumentierte Metformin-Unverträglichkeit erteilten Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der pU legt keine Daten vor, die belegen, dass die zulassungsgemäß geforderte Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin die Therapieeffekte nicht wesentlich beeinflusst. Ein entsprechender Nachweis ist jedoch gerade im Hinblick auf die vorliegenden, klar voneinander abtrennbaren Populationen erforderlich. Möglicherweise befinden sich die Patienten aufgrund der Vorbehandlung mit Metformin – die gemäß Fachinformation neben Kontraindikationen gegenüber Metformin Voraussetzung für die Anwendung von Saxagliptin ist – in unterschiedlichen Krankheitsstadien, weshalb ebenfalls andere Therapieeffekte zu erwarten sind. Dieser Sachverhalt wurde bereits in der Dossierbewertung zu Dapagliflozin (Auftrag A12-18 [12]) ausführlich kommentiert.

Generell ist davon auszugehen, dass Studien, in denen Arzneimittel außerhalb der in den Fachinformationen beschriebenen Zulassung eingesetzt werden, den Nutzen und / oder Schaden des Arzneimittels über- oder unterschätzen. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, führen [13].

Vergleichstherapie

Der pU gibt in Modul 3 (Abschnitt 3.1.1) an, Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der tabellarischen Übersicht über die Einschlusskriterien schließt der pU neben den beiden vom G-BA gewählten Sulfonylharnstoffen zusätzlich Glipizid ein. Direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid würden gemäß Auftrag des G-BA in einer separaten Fragestellung bewertet werden.

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 [14]).

Studiendauer

Der pU legt grundsätzlich eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Einschlusskriterium fest. Bei geringer Evidenzlage und zwecks Durchführung indirekter Vergleiche legt er abweichend eine Mindeststudiendauer von 18 Wochen fest und gibt an, auf mögliche Auswirkungen einer solchen Evidenz bei der Beurteilung der Ergebnisse einzugehen.

Dem Vorgehen des pU, unter den genannten Bedingungen auch Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen einzuschließen, wird nicht gefolgt. 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 der von der EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus [15], wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb bei geringer Evidenzlage oder für die Durchführung indirekter Vergleiche von einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen abgewichen werden soll.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Es werden nur Studien berücksichtigt, die der Zulassung folgen und berücksichtigen, dass diese neben weiteren Kriterien für Patienten besteht, die eine Kontraindikation oder eine nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber Metformin haben.
- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin wird die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) herangezogen. Direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid würden gemäß Auftrag des G-BA in einer separaten Fragestellung bewertet werden, solche Studien lagen allerdings nicht vor.
- Es werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen.

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

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

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1, 2.7.2.3.2 und Anhang A), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Monotherapie mit Saxagliptin 9 Studien, von denen er 4 placebokontrollierte Studien (CV181011, CV181038, D1680C00005 und D1680C00008) als relevant für den indirekten Vergleich von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Studien zum direkten Vergleich

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Saxagliptin zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten.

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse zu gewährleisten.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

Studien zu indirekten Vergleichen

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich hat der pU eine separate Recherche zu Sulfonylharnstoffen durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in bibliografischen Datenbanken zu indirekten Vergleichen durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen durch.

Die Suche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum indirekten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse zu gewährleisten.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU legt keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich von Saxagliptin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]).

Ein ausführliche Darstellung der Studien des indirekten Vergleichs und der Gründe für den Ausschluss aus der Bewertung finden sich in Anhang A.

Ausschluss von Studien durch den pU

Die Gründe für den Ausschluss von Studien durch den pU sind nicht immer nachvollziehbar. So hat der pU die Endpunkt-Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) mit der Begründung ausgeschlossen, dass diese kürzlich abgeschlossen wurde und Ergebnisse erst für August / September 2013 erwartet würden (Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1.1.1). Zu dieser Studie wurden auf Anfrage des G-BA Daten nachgereicht. Es ist nicht nachvollziehbar, dass mit dem Dossier keine Studienergebnisse eingereicht wurden, wenn am 02.09.2013, nur wenige Tage nach Vorlage des Dossiers, die erste Publikation zu Studienergebnissen [16]

veröffentlicht wird. Dessen ungeachtet ist die Studie SAVOR-TIMI 53 für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Saxagliptin nicht in der Monotherapie untersucht wird.

Im Dossier zu Sitagliptin (Auftrag A13-02 [17]) hatte der pU neben den 4 im Studienpool des pU enthaltenen Studien auf der Sulfonylharnstoffseite 2 weitere Studien in seinen indirekten Vergleich eingeschlossen, die der pU im vorliegenden Dossier zu Saxagliptin nicht in seinen Studienpool aufgenommen hat – Kovačević (1997) [18] und Johnston (1998) [19]. Der pU führt für die Studienpublikation von Kovačević als Ausschlussgrund an, dass kein passender Endpunkt berichtet worden sei – obwohl die Publikation Angaben zu „adverse side effects“ enthält. Den Ausschlussgrund, den der pU für die Studienpublikation von Johnston anführt – stark abweichendes Alter der Patienten – hat er nicht in seinen Ein- und Ausschlusskriterien vordefiniert. Beide Studien sind jedoch aus anderen Gründen nicht relevant (siehe Dossierbewertung Sitagliptin, Auftrag A13-02). Vor dem Hintergrund der dargestellten Beispiele ist es fraglich, ob der Ein- und Ausschluss der Studien für den indirekten Vergleich nachvollziehbar und konsistent durchgeführt wurde. Da der indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant ist, wurde jedoch auf eine vollständige Überprüfung des Studienpools verzichtet.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

Der pU beschreibt in Modul 4A (Abschnitt 4.4.2) des Dossiers, dass die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf einem adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren. Er leitet insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Diesen Hinweis leitet der pU ausschließlich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtsveränderungen ab.

Die vom pU herangezogenen Studien des indirekten Vergleichs sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen einer Monotherapie von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) zu treffen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (die er an dieser Stelle mit Sulfonylharnstoff angibt, ohne die Einschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid zu benennen) bzw. der vom pU selbst bestimmten alternativen Vergleichstherapie. Die Argumentation des pU, dass das Fehlen direkter Vergleichsstudien indirekte Vergleiche erforderlich macht, ist nachvollziehbar. Der indirekte Vergleich

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen.

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (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, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, ist Saxagliptin als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht durch die Gewichtsreduktion therapeutische Vorteile von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

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

Der pU legt eine IMS Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten im Jahr 2012. Mithilfe dieser detaillierten Daten rechnet der pU die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hoch. Die Gesamtzahl der diagnostizierten Typ-2-Diabetiker betrage hochgerechnet 6 599 034 (Modul 3 des Dossiers, S. 40). Um die Repräsentativität des IMS-Datensatzes zu prüfen, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzraten mit denen in der Publikation von Hoffmann und Icks aus dem Jahr 2011 [20]. Angesichts der hohen Übereinstimmung geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse der IMS Disease-Analyzer-Studie repräsentativ sind.

Der pU nimmt an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle und einer gleichzeitigen Kontraindikation von Metformin ein anderes orales Antidiabetikum (OAD) gegeben wird.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 3 zu entnehmen. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 90 % beträgt.

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Saxagliptin	Mono-OAD ^a	545 138 ^b
a: außer Metformin b: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Bewertung des Instituts

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Diese Intransparenz ist als kritisch anzusehen. Allerdings ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ ein (siehe Abschnitt 2.5).

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) stellt der pU eine weitere Vergleichstherapie dar, welche in dieser Bewertung jedoch nicht berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 2.7.1).

3.2.1 Behandlungsdauer

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Saxagliptin sind korrekt. Für Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) gibt der pU die Defined Daily Doses (DDD) ohne Dosierung nach Fach- und Gebrauchsinformation an.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Saxagliptin stellt der pU korrekt dar (Stand: Lauer-Taxe im Juni 2013). Die Kostendarstellungen für Sulfonylharnstoff sind unvollständig, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb. 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 nachvollziehbar dar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient gibt der pU für Saxagliptin in Höhe von 581,36 € an. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff gibt der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 73,54 bis 91,14 € an. Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel.

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 der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in Abschnitt 2.1.2 des Dossiers in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Saxagliptin sowie anderer bereits in Deutschland zugelassener Antidiabetika.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers beschreibt der pU das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, sowie weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Saxagliptin. Die Angaben entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU in Abschnitt 2.2.3 auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es liegen Zulassungen für Saxagliptin in der Indikation als Monotherapie vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Saxagliptin war eine bibliografische Recherche erforderlich. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

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

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

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

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR (European Public Assessment Report) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Da

der EPAR zu Saxagliptin [21] keinen Anhang IV enthält, wurden vom pU in diesem Abschnitt keine entsprechenden Angaben gemacht.

In Abschnitt 3.4.3 werden die Inhalte des Risk-Management-Plans tabellarisch zusammengefasst. Die Zusammenfassung ist hinsichtlich der Pharmakovigilanz-Maßnahmen zu Lymphopenie unvollständig, da die Angabe zum epidemiologischen Programm zur Bewertung von Risikofaktoren einer Lymphopenie fehlt.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Saxagliptin ist bereits in Kombination mit anderen Antidiabetika bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen. Diese Dossierbewertung bezieht sich auf das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Monotherapie mit Saxagliptin [3]:

- Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin ist Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation verwendet der pU eine IMS Disease-Analyzer-Studie, welche die Gesamtzahl der diagnostizierten Typ-2-Diabetiker auf 6 599 034 hochrechnet. Für die Monotherapie mit Saxagliptin gibt der pU 545 138 GKV-Versicherte in der Zielpopulation an. Diese Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.

Tabelle 4: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Saxagliptin	Typ-2-Diabetiker, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird	545 138 ^a	Die Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch bildet der pU die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend ab.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 5: 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
Saxagliptin	Typ-2-Diabetiker, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird	581,36 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)		73,54–91,14 ^a	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die 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 allen Anwendungsgebieten. 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 Jahre) vor. Bei älteren Patienten (75 Jahre) sollte Onglyza® mit Vorsicht angewendet werden.

Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin 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-4-Inhibitor. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, sollte Onglyza® abgesetzt werden.

Bei Behandlung mit Saxagliptin 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 T2DM-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 Modul 3.

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Onglyza 2,5 mg/5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 23.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2002; 4(3): 201-208.
5. Hoechst-Roussel Pharmaceuticals. A placebo-controlled, dose titration study of HOE 490 in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: study HOE 490 8/USA/202/DM; clinical/statistical report [unveröffentlicht]. 1993.
6. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. J Clin Pharmacol 1998; 38(7): 636-641.
7. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients: the Essen Study. Diabetes Care 1994; 17(6): 561-566.
8. Segal P, Feig PU, Schernthaner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzinna D et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. Diabetes Care 1997; 20(5): 687-691.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Metforminunverträglichkeit; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.11.2012 [Zugriff: 31.10.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-198/2012-11-22_Modul3A_Dapagliflozin.pdf.
11. Sanofi. Euglucon N: Fachinformation [online]. 10.2012 [Zugriff: 10.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
15. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 23.10.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317-1326.
17. MSD Sharp & Dohme. Sitagliptin (Januvia, Xelevia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; als Monotherapie; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 26.03.2013 [Zugriff: 04.11.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-283/2013-03-26_Modul4A_Sitagliptin.pdf.
18. Kovačević I, Profozić V, Škrabalo Z, Čabrić T, Zjačić-Rotkvić V, Goldoni V et al. Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of acarbose (BAY G 5421) in comparison to glibenclamide and placebo. Diabetologica Croatia 1997; 26(2): 83-89.
19. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of α -glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(5): 1515-1522.
20. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28(8): 919-923.
21. European Medicines Agency. Onglyza: European public assessment report; variation EMEA/H/C/001039/II/0018 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 23.10.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001039/WC500150682.pdf.
22. Sanofi. Amaryl: Fachinformation [online]. 04.2013 [Zugriff: 10.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darstellung der ausgeschlossenen Studien

Da keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, führt der pU einen einfach adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen durch. Als Brückenkompator wählt er Placebo. Auf der Saxagliptinseite schließt der pU 4 Studien ein, auf der Sulfonylharnstoffseite schließt er ebenfalls 4 Studien ein.

Gemäß den Einschlusskriterien der 4 Studien auf der Saxagliptinseite (CV181011, CV181038, D1680C00005 und D1680C00008) ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der in den Studien eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Saxagliptin – Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin – nicht erfüllten. In die 4 Studien wurden explizit „behandlungsnaive“ Patienten eingeschlossen. So war als Einschlusskriterium der Studien definiert, dass die Patienten vor Studieneinschluss keine medikamentöse Behandlung für Diabetes mellitus oder diese weniger als 6 Monate seit der Erstdiagnose erhalten haben durften. Für alle Studien war zudem bei schlechter Blutzuckerkontrolle eine Notfalltherapie mit Metformin vorgesehen. Es ist folglich davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der in die Studien eingeschlossenen Patienten die Studienmedikation als Erstlinientherapie (ohne Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin) erhalten hat. Die Ergebnisse der Studien sind nicht ohne Weiteres auf zulassungskonform behandelte Patienten (mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin) übertragbar. Die Studien auf der Saxagliptinseite (CV181011, CV181038, D1680C00005 und D1680C00008) können somit nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Ein indirekter Vergleich ist daher insgesamt nicht möglich.

Auch die 4 Studien auf der Komparatorseite (Garber 2002 [4], Hoffmann 1994 [7], HOE 490 8-USA-202-DM [5,6] und Segal 1997 [8]) erfüllen die Voraussetzungen der Zulassung – Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin – nicht. In der Studie Garber 2002 [4] ist sogar davon auszugehen, dass grundsätzlich alle eingeschlossenen Patienten für eine Metformin-Therapie infrage kommen, da hier Metformin als weiterer aktiver Komparator in anderen Studienarmen eingesetzt wurde. Weitere Gründe für einen Studienausschluss bestanden in einer kürzeren Studiendauer als 24 Wochen (Garber 2002 [4] und HOE 490 8-USA-202-DM [5,6]) oder einem nicht zulassungskonformen Einsatz der Sulfonylharnstoffe. So wurde in der Studie HOE 490 8-USA-202-DM [5,6] die maximal zugelassene Sulfonylharnstoffdosis (Glimepirid: 6 mg) überschritten. In den Studien Hoffmann 1994 [7] und Segal 1997 [8] wurde der eingesetzte Sulfonylharnstoff nicht zulassungskonform titriert.

Die 4 Studien wurden aus oben genannten Gründen bereits in der Dossierbewertung von Sitagliptin (Auftrag A13-02 [9]) ausgeschlossen.

Zur Studie HOE 490 8-USA-202-DM wurde mit dem vorliegenden Dossier zu Saxagliptin neben der Publikation zusätzlich der Studienbericht eingereicht [5]. Die zusätzlichen Informationen zu dieser Studie (mehr als 34 % der Patienten im Glimepirid-Arm wurden am Ende der Behandlung mit einer Glimepirid-Dosis behandelt, die über der zugelassenen täglichen Maximaldosis [22] von 6 mg lag) bekräftigen den Ausschluss.

Erläuternde Angaben zum Studiendesign sowie zur Charakterisierung der jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen und eingesetzten Interventionen der Studien des indirekten Vergleichs sind Tabelle 6 und Tabelle 7 zu entnehmen.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
Saxagliptin vs. Placebo				
CV181011	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Lead-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 42 Monate	Behandlungsnaive Patienten (18 bis 77 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ^a	Kohorte 1: HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ Kohorte 2: ^b HbA1c-Wert $> 10\%$ und $\leq 12\%$
CV181038	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Lead-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	Behandlungsnaive Patienten (18 bis 77 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ^a	HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$
D1680C00005	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Lead-in-Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Behandlungsnaive Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ^a	HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$
D1680C00008	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Lead-in-Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Behandlungsnaive Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ^a	HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$
Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vs. Placebo				
Garber 2002	RCT, doppelblind, parallel, placebo- und aktiv kontrolliert, multizentrisch	Lead-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 20 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne medikamentöse antihyperglykämische Therapie (8 Wochen vor Beginn)	HbA1c-Wert zwischen 7 % und 11 %
Hoffmann 1994	RCT, einfach und doppelblind ^c , parallel, placebo- und aktiv kontrolliert, multizentrisch	Run-in-Phase: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Erwachsene Patienten (35 bis 70 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung allein mit Diät	HbA1c-Wert zwischen 7 % und 9 %

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
HOE 490 8-USA-202-DM (Schade 1998) ^d	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Titrationphase: 10 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Patienten zwischen 30 und 75 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, keine Vorbehandlung mit Antidiabetika (in den vorangegangenen 6 Monaten)	HbA1c-Wert war kein Einschlusskriterium
Segal 1997	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Run-in-Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Patienten zwischen 30 und 70 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, keine medikamentöse Diabetesbehandlung (seit mindestens 3 Monaten)	HbA1c-Wert zwischen 7,5 % und 9,5 %
a: Als behandlungsnaiv waren Patienten definiert, die entweder noch nie oder höchstens für 6 Monate seit Diagnosestellung eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten hatten. Zusätzlich galt, dass die Patienten in den 8 Wochen vor Studienbeginn an höchstens 7 Tagen sowie an höchstens 3 aufeinanderfolgenden Tagen eine antidiabetische Therapie erhalten haben. b: Kohorte 2 war unverblindet: offene Gabe von 10 mg Saxagliptin c: Prüfarzt war unverblindet, um Glibenclamid-Dosis anpassen zu können. Verblindungssituation darüber hinaus unklar, da unterschiedliche Applikationshäufigkeit in den verschiedenen Studienarmen. d: Bei HOE 490 8-USA-202-DM handelt es sich um dieselbe Studie wie Schade 1998 in der Bewertung von Sitagliptin (Auftrag A13-02). HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)

Studie	Intervention Anzahl Patienten ^a	Brückenkompparator Anzahl Patienten
Saxagliptin vs. Placebo		
CV181011	Saxagliptin (5 mg/Tag) N = 106 Metformin ist Rescue-Medikation	Placebo N = 95
CV181038	Saxagliptin (5 mg/Tag) N = 146 ^b Metformin ist Rescue-Medikation	Placebo N = 74
D1680C00005	Saxagliptin (5 mg/Tag) N = 284 Metformin ist Rescue-Medikation	Placebo N = 284
D1680C00008	Saxagliptin (5 mg/Tag) N = 107 Metformin ist Rescue-Medikation	Placebo N = 106
Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vs. Placebo		
Garber 2002	Glyburide (Glibenclamid) 2,5 mg (2,5 mg – 10 mg/Tag) Titration: Anfangsdosis 2,5 mg während der ersten 4 Wochen, Erhöhung der Studienmedikation in den Wochen 4, 6 und 8 um jeweils 2,5 mg. Die Titration wurde 2-wöchig fortgeführt bis Blutzuckerkontrolle vorlag oder die Maximaldosis von 4 Tabletten (10 mg) erreicht war. Kriterien für die Titration (mit Zielwert): Nüchternplasmazucker und 5-Tage-mittlerer Glukosewert ≥ 126 mg/dl und keine Hinweise auf Hypoglykämien oder Nüchternplasmaglukosewert zwischen 100 mg/dl und 126 mg/dl und 5-Tage-mittlerer Glukosewert > 140 mg/dl und keine Hinweise auf Hypoglykämien N = 161 Weitere Studienarme mit Metformin-Monotherapie oder Kombination aus Metformin und Glibenclamid	Placebo N = 161
Hoffmann 1994	Glibenclamid 3,5 mg – 10,5 mg/Tag Keine Titration der Glibenclamiddosis, sondern individuelle Festlegung einer Dosis zwischen 3,5 mg und 10,5 mg. N = 32	Placebo N = 32

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) (Fortsetzung)

Studie	Intervention Anzahl Patienten^a	Brückenkompparator Anzahl Patienten
HOE 490 8-USA-202-DM ^{c, d} (Schade 1998)	Glimepirid 1 – 8 mg/Tag Titration: Anfangsdosis 1 mg/Tag, Auftitration in den ersten 10 Wochen im Abstand von 2 Wochen auf bis zu 8 mg/Tag bis zum Erreichen einer optimalen Dosis (Nüchtern-plasmaglukosewert zwischen 90 und 150 mg/dl). Tagesdosierungen: 1, 2, 3, 4, 6 oder 8 mg. Falls klinisch indiziert, konnte die Glimepiriddosis reduziert werden. Optimale Dosis wurde von Woche 10 bis Ende der Studie beibehalten. N = 123	Placebo Placebotitration wie für Glimepirid beschrieben N = 126
Segal 1997	Glibenclamid 3,5 – 7,0 mg/Tag Titration: Anfangsdosis: 3,5 mg/Tag. Eine Verdoppelung der Dosis nach 4 Wochen war möglich, wenn die Hyperglykämie nach Einschätzung des Prüfarztes inakzeptabel war. Eine Reduktion der Dosis war nicht möglich und Patienten mit symptomatischer Hypoglykämie wurden von der Studie ausgeschlossen. N = 69	Placebo N = 65
a: Es werden nur für die Bewertung relevante Studienarme aufgeführt. b: 74 Patienten (QAM) + 72 Patienten (QPM) c: Die zugelassene tägliche Maximaldosis von 6 mg Glimepirid wurde am Ende der Behandlung bei 34,4 % der Patienten im Glimepirid-Arm überschritten. Sie bekamen täglich 8 mg Glimepirid. d: Bei HOE 490 8-USA-202-DM handelt es sich um dieselbe Studie wie Schade 1998 in der Bewertung von Sitagliptin (Auftrag A13-02). HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QAM: Einmaldosis morgens; QPM: Einmaldosis abends		