# Gemeinsamer Bundesausschuss

# **Zusammenfassende Dokumentatin**

# über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

# Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

# Saxagliptin/Metformin

# Vom 2. Mai 2013

#### Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	32
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	32
В.	Bewertungsverfahren	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2	Nutzenbewertung	44
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	45
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	52
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb	52
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	152
5.3	Stellungnahme der Berlin-Chemie AG	164

	5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	169
	5.5	Stellungnahme des Bundesverbands Niedergelassener Diabetologen e.V.	175
	5.6	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft	188
	5.7	Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V	199
	5.8	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	210
	5.9	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	238
	5.10	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	244
	5.11	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	259
	5.12	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	270
	5.13	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V	278
D	. A	nlagen	292
2.	. <b>W</b>	ortprotokoll der mündlichen Anhörung	292
3.	. В	ewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	328
4.	Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG		

# A. Tragende Gründe und Beschluss

# 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

- 1. zugelassene Anwendungsgebiete,
- 2. medizinischer Nutzen,
- 3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- 4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
- 5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- 6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

# 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin ist der 15. November 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 15. November 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2013 auf den Internetseiten des G-BA (<a href="www.g-ba.de">www.g-ba.de</a>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 27. März 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzen-bewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2013 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A12-16), der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

# 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin gemäß Fachinformation<sup>1</sup></u> (Stand Oktober 2012):

Komboglyze<sup>®</sup> ist 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, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze<sup>®</sup> ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) 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 Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin.

# Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- 5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

 Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.

- 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Saxagliptin/Metformin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
  - In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
  - Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>.
- 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Gliben-

<sup>3</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

clamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann<sup>5</sup>.

Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

# b) <u>Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</u>

Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist)

# Begründung:

- 1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
- 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3. Siehe Ausführungen zur Zweifachkombinationstherapie unter a)
- 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

<sup>5</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

7

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Wie bereits unter dem Punkt "Zweckmäßige Vergleichstherapie" ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Der G-BA legt daher zur Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie D1680C00001 zugrunde, in der die Kombination von Saxagliptin/Metformin im Verhältnis zu Glipizid/Metformin untersucht wurde. Diese Studie hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vorgelegt. In der Studie D1680C00001 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis ≥ 1500 mg keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Dabei wurde eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle definiert als HbA1c-Wert über 6,5 %. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % ≤ 10 %. Nach der Randomisierung erhielten Patienten des Interventionsarmes über den gesamten Studienverlauf 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg oder 3000 mg täglich). Die Initialdosis von Glipizid betrug 5 mg zusätzlich zu Metformin und wurde in den ersten 18 Wochen der Studie um jeweils 5 mg in Intervallen von 3 Wochen auf bis zu 20 mg aufdosiert, solange der Nüchternblutglukosewert über 110 mg/dL lag.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten aus einer weiteren Studie eingereicht. Sie sind dem Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum der Nutzenbewertung des IQWiG zu entnehmen.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie (Studie D1680L00002), an der ausschließlich ältere Patienten (≥ 65 Jahre) teilgenommen haben, die unter Metformin-Monotherapie nicht ausreichend therapiert waren (HbA1c ≥ 7,0 % ≤ 9,0 %). Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 250 bis 4000 mg täglich). bzw. im Kontrollarm 1 – 6 mg Glimepirid 1-mal täglich. Dabei betrug die Anfangsdosis von Glimepirid 1 mg und wurde in den ersten 12 Wochen der Studie (Titrationsphase) in Intervallen von 3 Wochen in Abhängigkeit vom Nüchternblutzuckerwert (≤ 110 mg/dL) aufdosiert.

Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoff-

wechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt gültigen Fachinformation von Glipizid. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.

Da bei zulassungskonformer Anwendung der Festkombination Saxagliptin/Metformin mind. 1700 mg Metformin täglich gegeben werden, sind für die vorliegende Bewertung nur die Teilpopulationen der Studien relevant, bei denen Metformin gemäß Zulassung für die Festkombination Saxagliptin/Metformin in einer Dosis ≥ 1700 mg eingesetzt wurde.

Für das Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre gepoolt. Dazu wurden aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre ausgewertet. Der G-BA erachtet diese Meta-Analysen nicht für geeignet. Bei den Meta-Analysen zeigten sich Hinweise auf hohe Heterogenität, die durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien in den Studien, durch die Unterschiede in der Diabetesdauer der Patienten und durch unterschiedliche Metformin-Dosierungen in den beiden Studien bedingt sein können. Darüber hinaus unterschieden sich in beiden Studien die jeweiligen Anteile der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin wie folgt bewertet:

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Saxagliptin plus Metformin behandelt werden, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Glipizid handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird.

#### Studie D1680C00001

Die Ergebnisse zur Mortalität oder zerebralen Ereignissen stammen aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor.

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c von Studienbeginn zu Woche 52 sowie Woche 104 für Studie D1680C00001) stellt in der Behandlung

des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 − 12 Wochen. Er wurde für die Studie D1680C00001 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin/Metformin gegenüber Glipizid/Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) traten im Saxagliptin/Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (0 vs. 23; Peto OR: 0,12; 95 %-KI: [0,05; 0,27]; p < 0,001). 10 der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien traten bis Woche 3 - also unter der minimalen Glipizid-Dosierung - auf.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie D1680C00001 verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, tatsächlich nur schwerwiegende Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen oder medizinischen Maßnahmen verbunden waren. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Der G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber Glipizid aus.

Im Saxagliptin/Metformin-Arm hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (2 vs. 17; Peto OR: 0,18; 95 %-KI: [0,07; 0,45]; p < 0,001).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie D1680C00001 nicht erhoben. Eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin gegenüber Glipizid ist daher nicht möglich.

### Studie D1680L00002

Die Ergebnisse zur Mortalität oder zerebralen Ereignissen entstammen den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Primäres Zielkriterium der Studie D1680L00002 war, die Überlegenheit von Saxagliptin/Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid/Metformin nachzuweisen. Das HbA1c <7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten 37,9% in der Saxagliptin/Metformin-Gruppe und 38,2% in der Glimepirid/Metformin-Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant. Für diese Studie wurde eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 32,1% der Patienten in der Saxagliptin/Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 18,0% in der Glimepirid/Metformin-Gruppe (OR: 2,16; 95 %-KI:[1,13; 4,12]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein sig-

nifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein stat. signifikanter Unterschied bezüglich des Kriteriums "Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie".

Nach 52 Wochen lag der Unterschied in der Reduktion des HbA1c zwischen den beiden Gruppen bei 0,18 (SE 0,075; 95 %-KI:[0,03; 0,33]).

In der Studie traten insgesamt statistisch signifikant seltener bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin auf (1 (0,5%) vs. 19 (11,1%), Peto OR: 0,13; 95 %-KI: [0,05; 0,33]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Es lagen keine Daten zu schweren Hypoglykämien für die Zielpopulation vor. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Der G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus.

Im Hinblick auf die Lebensqualität liegen nur Daten (EQ-5D-Fragenbogen) für die Gesamtpopulation, jedoch nicht für die in der vorliegenden Bewertung relevante Zielpopulation vor.

In Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse beider Studien ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine für den Patienten / für die Patientin spürbare Linderung und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (relevante Vermeidung bestätigter, nicht schwerer Hypoglykämien) werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des Nutzens bewertet.

#### <u>Aussagesicherheit</u>

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Anhaltspunkt" eingeordnet.

Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse.

Diese sind zum einen bedingt durch die Studie D1680L00002. Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seiner Stellungnahme eine Interaktion in einer a priori geplanten Subgruppenanalyse nach dem Alter der Patienten für die Studie D1680L00002 dar. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei Patienten unter 75 Jahren bei einer vergleichbaren HbA1c Senkung unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin statistisch signifikant weniger Hypoglykämien auftraten. Allerdings zeigt diese Subgruppenanalyse auch, dass Patienten ≥ 75 Jahre eine deutlich stärkere HbA1c Senkung unter Sulfonylharnstoffen hatten als Patienten unter 75 Jahren. Zudem war in der Gruppe der Patienten ≥ 75 der Unterschied bei den bestätigten Hypoglykämien statistisch nicht signifikant, wobei dies durch die insgesamt geringe Rate an bestätigten Hypoglykämien beeinflusst sein könnte.

Dennoch bestehen somit inkonsistente Ergebnisse für verschiedene Altersgruppen. Des Weiteren erhielten Patienten in der Studie D1680L00002 auch nicht-zulassungskonforme Metformin-Dosen (> 3000 mg); der Anteil dieser Patienten ist nicht abschätzbar.

Zum anderen lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5% in Studie D1680C00001 bzw. 7,0 % in Studie D1680L00002) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war. Dieses gilt jedoch auch sowohl für den jeweiligen Sulfonylharnstoff-Arm als auch für den jeweiligen Saxagliptin-Arm, da sich die jeweiligen Anteile nicht unterschieden.

Für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien ist zwar nicht abschließend geklärt, ob diese nicht doch durch die Titration im Sulfonylharnstoff-Arm bedingt sein können. Die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Glimepirid und der zuletzt gültigen Fachinformation von Glipizid sehen jedoch eine Titration vor.

Die Aussagesicherheit wird somit insgesamt nicht ausreichend für einen "Hinweis" eingestuft.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin in der festen Zweifachkombinationstherapie mit Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid bzw. Glipizid) fest.

# **Befristung**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin/Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden. Aufgrund der Chronizität der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Darüber hinaus sind seit Markteinführung von Saxagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass er eine Studie für Saxagliptin (SAVOR-TIMI) initiiert hat, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Diese soll bereits 2013 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens auf 2 Jahre für gerechtfertigt.

# b) <u>Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</u>

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin/Metformin + Humaninsulin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin und Insulin allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eine direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. In dieser Studie wurden nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzuckerwert mit Insulin oder der Kombination mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie CV181057 war darauf ausgerichtet, die Wirksamkeit von Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder Insulin und Metformin gegenüber Insulin (bzw. der Kombination Insulin plus Metformin) und Placebo zu untersuchen. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24 und bis Woche 52, sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur Woche 24, Gewichtsveränderung, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse. Zu Beginn der Studie fand eine 4-wöchige Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie (Insulin, ggf. in Kombination mit Metformin). Dieser Einleitungsphase folgte die Behandlungsphase, bestehend aus einer Kurzzeitphase ("Stabiles Insulinregimen" mit 24 Wochen sowie eine Langzeitphase mit weiteren 28 Wochen ("Flexibles Insulinregimen").

Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombi-

nationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien<sup>6</sup> üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Interventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten - keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde.

Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphase und damit die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatnutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.

Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität),) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie).

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf nicht ausgerichtet war.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Therapieplanung Diabetes mellitus Typ 2.Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012

Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.

Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin.

In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).

# 2.2 <u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden</u> Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Bei der Angabe zur Anzahl der Patienten mit einer Dreifach-Kombinationstherapie wurde eine Kombination, mindestens bestehend aus Insulin und Metformin, zugrunde gelegt.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 29. März 2012 angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

# 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Komboglyze<sup>®</sup> (Wirkstoffkombination: Saxagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. März 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de DE/document library/EPAR - Product\_Information/human/002059/WC500119388.pdf

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2013).

#### Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Dosis von Kombogylze<sup>®</sup> sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 5 mg Saxagliptin) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommen Dosis bereitstellen. Komboglyze<sup>®</sup> ist mit einer Wirkstärke von 2,5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin sowie 2,5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin erhältlich.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Aufgrund der Fixdosierung von Saxagliptin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Die Anfangsdosis von Glimepirid beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Gemäß Fachinformation<sup>7</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf in der Regel bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Insulin-Dosis pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2009" angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann, wurden für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden: In der Tabelle "Behandlungsdauer" ist der Behandlungsmodus als "kontinuierlich, 1 - 2 x täglich" dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei Patienten individuell abweichen kann.

#### Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kombination von Humaninsulin mit Metformin wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH für die Insulintherapie zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Basal, Stand Juli 2012

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

#### 3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

#### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 28. Juni 2011, eingegangen am 29. Juni 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Juli 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. August 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Oktober 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. November 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO der Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin ist der 15. November 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

# Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	5. Juli 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. Juli 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2013	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. April 2013 16. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Hecken

#### 5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin wie folgt ergänzt:

#### Saxagliptin/Metformin

Beschluss vom: 2. Mai 2013 In Kraft getreten am: 2. Mai 2013

BAnz AT 05.06.2013 B2

# **ZugelassenesAnwendungsgebiet**<sup>1</sup> (Stand Oktober 2012):

Komboglyze<sup>®</sup> ist 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, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze<sup>®</sup> ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) 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 Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

- 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
- a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

<sup>1</sup> Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin (Studie D1680C00001) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Studie D1680L00002)<sup>2</sup>:

Studie	Saxagliptin + Metformin <sup>3</sup>		Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimepirid + Met- formin <sup>3</sup> )		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Studie	Ge- samtN <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Für die	Zielpopulation la	agen keine	Daten zur Gesa	amtmortalität vor.
D1680L00002	190	1 (0,5)	171	0	p = 0,421
Morbidität					
Für die Zielpopula	tion lagen	keine Daten zur	Morbiditä	t vor.	
Gesundheitsbezo	ogene Leb	ensqualität			
Studie	Ge- samtN <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Daten zui	Lebensqualität	wurden ni	cht erhoben.	
D1680L00002	Für die Zi	elpopulation lag	en keine C	aten zur Lebens	squalität vor.
Unerwünschte Ei	reignisse				
Studie	Ge- samtN <sup>4</sup> Patienten mit Ereignissen n (%)		Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE <sup>5</sup>					
D1680C00001	234	159 (67,9)	222	166 (74,8)	n.a.
D1680L00002	190	117 (61,6)	171	99 (57,9)	n.a.
Gesamtrate SUE <sup>5</sup>	5				
D1680C00001	234	29 (12,4)	222	30 (13,5)	RR = 0,92 [0,57; 1,48]

Studie	Saxagliptin + Metformin <sup>3</sup>		Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimepirid + Met- formin <sup>3</sup> )		Intervention vs. Kontrolle	
					p = 0,775	
D1680L00002	190	25 (13,2)	171	16 (9,4)	RR = 1,41 [0,78; 2,54] p = 0,266	
Therapieabbrüch	e wegen l	JE⁵				
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
D1680C00001	234	16 (6,8)	222	12 (5,4)	RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557	
D1680L00002	190 11 (5,8)		171	3 (1,8)	RR = 3,30 [0,94; 11,63] p = 0,049 <sup>6</sup>	
Hypoglykämien						
Schwere Hypoglyk	kämien					
D1680C00001	234	k.A.	222	k.A.	k.A.	
D1680L00002	Für die Zi	elpopulation lag	en keine D	Oaten vor.		
Bestätigte sympto	matische F	Hypoglykämien (	Blutzucke	r ≤ 50/dL)		
D1680C00001	234	0	222	23 (10,4)	Peto OR = 0,12 [0,05; 0,27] p < 0,001	
D1680L00002	1680L00002 190 1 (0,5)		171	19 (11,1)	Peto OR = 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001	
Pankreatitis <sup>4</sup>						
D1680C00001	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor.					
D1680L00002 <sup>7</sup>	190	0	171	0	k.A.	
HbA1c-Veränderung <sup>8</sup>						
Ausgangswert				<u> </u>		
Studie	Gesamt N <sup>3</sup>	MW (SE)	Ges	samt N <sup>3</sup>	MW (SE)	

Studie	Saxagliptin + Metformin <sup>3</sup>		Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimepirid + Met formin <sup>3</sup> )	
D1680C00001	231 <sup>9</sup>	7,74 (0,059)	217 <sup>9</sup>	7,66 (0,06)
D1680L00002	186 <sup>9</sup>	7,64 (0,047)	164 <sup>9</sup>	7,67 (0,048)
Änderung von Bas	seline zu W	oche 52		
Studie	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)		Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	-0,60 (0,053)		-0,70 (0,055)	0,11 (0,076) [-0,04; 0,26]
D1680L00002	-0,38 (0,053)		-0,57 (0,063)	0,18 (0,075) [0,03; 0,33]
Änderung von Bas	seline zu W	oche 104/		
Studie	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)		Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	-0,43 (0,055)		-0,42 (0,057)	-0,01 (0,079) [-0,16; 0,15]

#### Verwendete Abkürzungen:

HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

<sup>2</sup> Daten aus dem Addendum zum Auftrag A 12-16 des IQWiG vom 12.04.2013

<sup>8</sup> Daten zur Studie D1680C00001 aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 14. November 2012) sowie aus dem Stellungnahmeverfahren zu Studie D1680L00002

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Da bei zulassungskonformer Anwendung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin mind. 1700 mg Metformin täglich gegeben werden, ist nur die Teilpopulation relevant, die mind. 1700 mg Metformin erhalten haben

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation); Ausnahme: Gesamtmortalität in Studie D1680L00002 – entspricht Randomized Analysis-Set (definiert als alle randomisierten Patienten) <sup>5</sup> Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor; da in der Gesamt-Population keine Pankreatitis-Ereignisse auftraten, gelten die Daten analog für die Zielpopulation

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Anzahl Patienten, auf der der Wert der Änderung zum jeweiligen Zeitpunkt (Woche 52, Woche 104) beruht 10 adjustierter Mittelwert nach Baseline-HbA1c

# b) <u>Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</u>

# Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

# Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

# 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Anzahl: ca. 615 800 - 634 600 Patienten

b) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie:

Anzahl: ca. 113 850 Patienten

#### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Komboglyze<sup>®</sup> (Wirkstoffkombination: Saxagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. März 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR - Product\_Information/human/002059/WC500119388.pdf

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

# 4. Therapiekosten

a) Zweifachkombinationstherapie bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

# **Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der The- rapie	Behandlungs- modus	Anzahl Be- handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Be- handlung (Ta- ge)	Behandlungs- tage pro Pati- ent pro Jahr
Zu bewertendes Arznei	mittel			
Saxagliptin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleich	nstherapie			
Glibenclamid bzw.	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	bzw. kontinu- ierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

# **Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Pa- ckung (Tablet- ten) <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)				
Zu bewertendes Arzne	imittel						
Saxagliptin/Metformin	2,5/850 - 2,5/1000	196	730				
Zweckmäßige Vergleic	Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Glibenclamid <sup>12</sup> bzw. Glimepirid + Metformin	3,5 mg bzw. 1 - 6 mg 850 - 1000 mg	180 180 180	182,5 - 1095 bzw. 365 730				

 $<sup>^{11}</sup>$  jeweils größte Packung  $^{12}$  für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 –

# Kosten:

# Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe- preis) <sup>13</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte					
Zu bewertendes Arznei	mittel						
Saxagliptin/Metformin	187,97 €	163,50 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 22,42 € <sup>15</sup> ]					
Zweckmäßige Vergleich	Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Glibenclamid <sup>16</sup> bzw.	14,74 € bzw.	12,38 €					
Glimepirid <sup>16</sup>	16,68 € - 82,34 €	[2,05 € <sup>14</sup> ; 0,31 € <sup>15</sup> ] bzw. 14,16 € - 74,63 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>15</sup> ]					
Metformin <sup>16</sup>	17,86 € - 18,59 €	15,25 - 15,92 € [2,05 € $^{14}$ ; 0,56 € - 0,62 € $^{15}$ ]					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

# Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

# Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin/Metformin	608,95 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	74,40 € - 139,87 € bzw. 90,56 € - 215,89 €			

<sup>13</sup> jeweils größte Packung 14 Rabatt nach § 130 SGB V 15 Rabatt nach § 130a SGB V 16 Festbetrag

# b) <u>Dreifachkombinationstherapie</u>

# Behandlungsdauer:

Bezeichnung der The- rapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Be- handlung (Ta- ge)	Behandlungs- tage pro Pati- ent pro Jahr		
Zu bewertendes Arzneir	nittel					
Saxagliptin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365		
+ Humaninsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365		
Zweckmäßige Vergleich	stherapie (Humar	ninsulin + Metform	in; ggf. nur Humaı	ninsulin)		
Humaninsulin + Metform	nin					
Humaninsulin (NPH- Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365		
+ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365		
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam						
Konventionelle Insulin- therapie						
Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365		

# Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg/I.E./ml)	Menge pro Pa- ckung (Tablet- ten/I.E.) <sup>17</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)			
		ten/i.⊏.)				
Zu bewertendes Arzne	imittel					
Saxagliptin/Metformin	2,5 mg/850mg - 2,5 mg/1000 mg	196	730			
+ Humaninsulin	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 I.E 27 594 I.E.			
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie (Huma	ninsulin + Metformi	in; ggf. nur Humaninsulin)			
Humaninsulin + Metfor	min					
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>18</sup>	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.			
+ Metformin	850 - 1000 mg	180	730			
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam						
Konventionelle Insulintherapie						
Mischinsulin <sup>18</sup>	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.			

<sup>17</sup> jeweils größte Packung
18 durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG ("Mikrozensus 2009")

# Kosten:

# Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Thera- pie	Kosten (Apothekenabgabe- preis) <sup>19</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte					
Zu bewertendes Arzneimi	Zu bewertendes Arzneimittel						
Saxagliptin/Metformin	187,97 €	163,50 € [2,05 $€$ <sup>20</sup> ; 22,42 $€$ <sup>21</sup> ]					
+ Humaninsulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]					
Zweckmäßige Vergleichst	herapie (Humaninsulin + Metfor	min; ggf. nur Humaninsulin)					
Humaninsulin + Metformin	1						
NPH-Insulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]					
+ Metformin <sup>22</sup>	17,86 € - 18,59 €	15,25 € - 15,92 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 0,56 € - 0,62 € <sup>21</sup> ]					
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam							
Konventionelle Insulin- therapie							
Mischinsulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

# Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

		zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>23</sup>	Anzahl Mes- sungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichs- therapie (Hu- maninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humanin- sulin)	Blutzucker- teststreifen	13,90 €²⁴	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

<sup>19</sup> jeweils größte Packung
20 Rabatt nach § 130 SGB V
21 Rabatt nach § 130a SGB V
22 Festbetrag

Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.
 Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

# Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin/Metformin + Humaninsulin	982,30 €- 1355,64 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	435,20 €- 811,25 €			
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam - Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 €- 746,69 €			
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 €- 304,41 €			

# II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. Mai 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter <a href="https://www.q-ba.de">www.q-ba.de</a> veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Hecken

- 6. Anhang
  - 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Juni 2013 BAnz AT 05.06.2013 B2 Seite 1 von 7

#### Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Saxagliptin/Metformin

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

ı.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin wie folgt ergänzt: Saxagliptin/Metformin

Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup> (Stand Oktober 2012):

Komboglyze<sup>®</sup> ist 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, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze<sup>®</sup> ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) 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 Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

- 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
  - a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin (Studie D1680C00001) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Studie D1680L00002)<sup>2</sup>:

Studie	Saxagliptin + Metformin <sup>3</sup>		Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimepirid + Metformin <sup>3</sup> )		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Für die Zielpopulation lagen keine Daten zur Gesamtmortalität vor.				
D1680L00002	190	1 (0,5)	171	0	p = 0,421
Morbidität					

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Für die Zielpopulation lagen keine Daten zur Morbidität vor.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signetur gemäß § 2 Nr. 3 Signeturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Daten aus dem Addendum zum Auftrag A 12-16 des IQWiG vom 12. April 2013

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Da bei zulassungskonformer Anwendung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin mind. 1700 mg Metformin täglich gegeben werden, ist nur die Teilpopulation relevant, die mind. 1700 mg Metformin erhalten haben

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation); Ausnahme: Gesamtmortalität in Studie D1680L00002 – entspricht Randomized Analysis-Set (definiert als alle randomisierten Patienten)



Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Juni 2013 BAnz AT 05.06.2013 B2 Seite 2 von 7

Studie	Savadint	in + Metformin <sup>3</sup>	(Glipizid +	(ontrolle Metformin <sup>3</sup> oder d + Metformin <sup>3</sup> )	Intervention vs. Kontrolle
Studie Gesundheitsbezoge	0 .		Gilmepin	a + Mettormin*)	intervention vs. Kontrolle
Studie	-	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Daten zur L	ebensqualität wu	rden nicht erh	oben.	'
D1680L00002	Für die Ziel	oopulation lagen	keine Daten z	ur Lebensqualität	t vor.
Unerwünschte Ereiç	gnisse				
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-Kl] p-Wert
Gesamtrate UE <sup>5</sup>			•		
D1680C00001	234	159 (67,9)	222	166 (74,8)	n.a.
D1680L00002	190	117 (61,6)	171	99 (57,9)	n.a.
Gesamtrate SUE <sup>5</sup>	·				•
D1680C00001	234	29 (12,4)	222	30 (13,5)	RR = 0,92 [0,57; 1,48] p = 0,775
D1680L00002	190	25 (13,2)	171	16 (9,4)	RR = 1,41 [0,78; 2,54] p = 0,266
Therapieabbrüche we	egen UE <sup>5</sup>	•	*		•
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	234	16 (6,8)	222	12 (5,4)	RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557
D1680L00002	190	11 (5,8)	171	3 (1,8)	RR = 3,30 [0,94; 11,63] p = 0,049 <sup>6</sup>
Hypoglykämien	'		'	'	
Schwere Hypoglykän	nien				
D1680C00001	234	k.A.	222	k.A.	k.A.
D1680L00002	Für die Ziel	oopulation lagen	keine Daten v	or.	
Bestätigte symptoma	atische Hypogly	kämien (Blutzuck	xer ≤ 50/dL)		
D1680C00001	234	0	222	23 (10,4)	Peto OR = 0,12 [0,05; 0,27] p < 0,001
D1680L00002	190	1 (0,5)	171	19 (11,1)	Peto OR = 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001
Pankreatitis <sup>4</sup>					
D1680C00001	Für die Ziel	oopulation lagen	keine Daten v	or.	
D1680L00002 <sup>7</sup>	190	0	171	0	k.A.

 <sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst
 <sup>6</sup> Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
 <sup>7</sup> Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor; da in der Gesamt-Population keine Pankreatitis-Ereignisse auftraten, gelten die Daten analog für die Zielpopulation



Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Juni 2013 BAnz AT 05.06.2013 B2 Seite 3 von 7

Studie	Saxaglipt	in + Metformin <sup>3</sup>	Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimepirid + Metformin <sup>3</sup> )	Intervention vs. Kontrolle
HbA1c-Veränderung	<b>9</b> <sup>8</sup>			
Ausgangswert				
Studie	Gesamt N <sup>3</sup>	MW (SE)	Gesamt N <sup>3</sup>	MW (SE)
D1680C00001	231 <sup>9</sup>	7,74 (0,059)	217 <sup>9</sup>	7,66 (0,06)
D1680L00002	186 <sup>9</sup>	7,64 (0,047)	164 <sup>9</sup>	7,67 (0,048)
Änderung von Baseli	ne zu Woche 5	2		
Studie	Veränderung MW <sup>10</sup> (SE)	g (in %)	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	-0,60 (0,053	)	-0,70 (0,055)	0,11 (0,076) [-0,04; 0,26]
D1680L00002	-0,38 (0,053	)	-0,57 (0,063)	0,18 (0,075) [0,03; 0,33]
Änderung von Baseli	ne zu Woche 1	04	•	
Studie	Veränderung MW <sup>10</sup> (SE)	g (in %)	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	-0,43 (0,055	)	-0,42 (0,057)	-0,01 (0,079) [-0,16; 0,15]

Verwendete Abkürzungen:

HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
  - a) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Anzahl: ca. 615 800 bis 634 600 Patienten

b) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie:

Anzahl: ca. 113 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Komboglyze<sup>®</sup> (Wirkstoffkombination: Saxagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. März 2013):

 $\label{linear} $$ $ \begin{array}{ll} http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-\_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf \\ \end{array} $$$ 

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

<sup>10</sup> adjustierter Mittelwert nach Baseline-HbA1c

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Daten zur Studie D1680C00001 aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 14. November 2012) sowie aus dem Stellungnahmeverfahren zu Studie D1680L00002

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Anzahl Patienten, auf der der Wert der Änderung zum jeweiligen Zeitpunkt (Woche 52, Woche 104) beruht



Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Juni 2013 BAnz AT 05.06.2013 B2 Seite 4 von 7

#### 4. Therapiekosten

a) Zweifachkombinationstherapie bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr		
Zu bewertendes Arzneimittel						
Saxagliptin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Glibenclamid bzw.	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich bzw.	kontinuierlich	365	365		
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365		
+ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365		

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimitte			
Saxagliptin/Metformin	2,5/850 – 2,5/1 000	196	730
Zweckmäßige Vergleichsthe	rapie		
Glibenclamid <sup>12</sup> bzw.	3,5 mg bzw. 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 bzw. 365
+ Metformin	850 – 1 000 mg	180	730

#### Kosten der Arzneimittel:

AUG 10-00-0	10	Kosten nach Abzug gesetzlich				
Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>13</sup>	vorgeschriebener Rabatte				
Zu bewertendes Arzneimittel						
Saxagliptin/Metformin	187,97 €	163,50 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 22,42 € <sup>15</sup> ]				
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Glibenclamid <sup>16</sup> bzw.	14,74 € bzw.	12,38 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 0,31 € <sup>15</sup> ] bzw.				
Glimepirid <sup>16</sup>	16,68 € - 82,34 €	14,16 € − 74,63 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 0,47 € − 5,66 € <sup>15</sup> ]				
Metformin <sup>16</sup>	17,86 € - 18,59 €	15,25 € - 15,92 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 0,56 € - 0,62 € <sup>15</sup> ]				

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

<sup>11</sup> jeweils größte Packung
12 für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg
13 jeweils größte Packung
14 Rabatt nach § 130 SGB V
15 Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>16</sup> Festbetrag



# Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Juni 2013 BAnz AT 05.06.2013 B2 Seite 5 von 7

	Jahrestherapiekosten:							
	Bezeic	hnung	der Therapie			Jahrestherapiek	osten	pro Patient
	Zu bewertendes Arzneimittel							
	Saxagliptin/Metformin				608,95 €			
	Zweckmäßige Vergleic	hsthe	rapie					
	Glibenclamid + Metform	min b	ZW.		74,40 € -	139,87 € bzw.		
	Glimepirid + Metformir	1			90,56 € -	215,89 €		
b)	Dreifachkombinationst	herac	oie					
-,	Behandlungsdauer:							
	Bezeichnung der Therapie	Bel	nandlungsmodus		handlungen nt pro Jahr	Behandlungsda je Behandlung (T		Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	Zu bewertendes Arzne	imitte						
	Saxagliptin/Metformin		nuierlich, äglich	kontinuierl	ich	365		365
	+ Humaninsulin	konti	nuierlich, x täglich	kontinuierli	ich	365		365
	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin			ılin + Metfor	min; ggf. n	ur Humaninsulin)		
	Humaninsulin + Metfor	min						
	Humaninsulin (NPH-Insulin)		nuierlich, x täglich	kontinuierl	ich	365		365
	+ Metformin	,		kontinuierlich 365		365		365
	Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				I			
	Konventionelle							
	Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2	x täglich	kontinuierl	ich	365		365
	Verbrauch:							
	Bezeichnung der Thera	apie	Wirkstärke (m	g/I.E./ml)	Menge (Tab	e pro Packung letten/l.E.) <sup>17</sup>	Jahr	esdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
	Zu bewertendes Arzne	imitte	ļ					
	Saxagliptin/Metformin 2,5 mg/850 mg - 1 000 mg		– 2,5 mg/ 196			730		
	+ Humaninsulin		100 I.E./ml		3 000 I.E.		13 7	97 I.E. – 27 594 I.E.
	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)							
	Humaninsulin + Metfor	min						
	Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>18</sup>		100 I.E./ml		3 000 I.E.		13 7	97 – 27 594 I.E.

180

3 000 I.E.

730

13 797 – 27 594 I.E.

+ Metformin

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin<sup>18</sup>

100 I.E./ml

850 - 1 000 mg

Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam

 <sup>&</sup>lt;sup>17</sup> jeweils größte Packung
 <sup>18</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG ("Mikrozensus 2009")



# Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Juni 2013 BAnz AT 05.06.2013 B2 Seite 6 von 7

#### Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>19</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin/Metformin	187,97 €	163,50 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 22,42 € <sup>21</sup> ]
+ Humaninsulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (	Humaninsulin + Metformin; ggf. nur	Humaninsulin)
Humaninsulin + Metformin		
NPH-Insulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]
+ Metformin <sup>22</sup>	17,86 € - 18,59 €	15,25 € - 15,92 €  [2,05 €20; 0,56 € - 0,62 €21]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulir	n, wenn Metformin nicht ausreichend	d wirksam
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>23</sup>	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker- teststreifen	13,90 € <sup>24</sup>	1 – 3	365 – 1095	101,47 € – 304,41 €

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient		
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin/Metformin + Humaninsulin	982,30 € - 1 355,64 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	435,20 € - 811,25 €		
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam – Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € - 746,69 €		
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €		

jeweils größte Packung
 Rabatt nach § 130 SGB V
 Rabatt nach § 130a SGB V
 Festbetrag
 Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.
 Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe



# Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Juni 2013 BAnz AT 05.06.2013 B2 Seite 7 von 7

II.

#### Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. Mai 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende Hecken

## B. Bewertungsverfahren

# 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. November 2012 das abschließende Dossier zu der Wirkstoffkombinantion Saxagliptin/Metformin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

## 2. Bewertungsentscheidung

# 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin gemäß Fachinformation<sup>1</sup></u> (Stand Oktober 2012):

Komboglyze<sup>®</sup> ist 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, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze<sup>®</sup> ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) 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 Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- 5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

c) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
- 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Saxagliptin/Metformin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des

Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann<sup>5</sup>.

Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

## d) <u>Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</u>

Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist)

## Begründung:

- 1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
- 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3. Siehe Ausführungen zur Zweifachkombinationstherapie unter a)
- 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

# 2.2 Nutzenbewertung

# 2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1

# 2.2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2

# 2.2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3

## 2.2.4. Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4

# C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

#### Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) /
- Saxagliptin/Metformin



Nutzenbewertung

zur Übersicht

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin

#### Steckbrief

- Wirkstoff: Saxagliptin/Metformin
- Handelsname: Komboglyze®
- Therapeutisches Gebiet: Typ-2-Diabetes mellitus
- · Pharmazeutischer Unternehmer: Astra Zeneca GmbH & Bristol-Myers Squibb GmbH CO. KG

#### Fristen

- Beginn des Verfahrens: 15.11.2012
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 15.02.2013
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.03.2013
- Beschlussfassung: Anfang Mai 2013

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-11-15-D-041)

- Modul 1 (234.1 kB, PDF)
- (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-169/2012-11-14\_Modul1\_Komboglyze.pdf)
- Modul 2 (96.8 kB, PDF)
- (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-170/2012-11-14\_Modul2\_Komboglyze.pdf)
- Modul 3A (2.3 MB, PDF)
- (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-171/2012-11-14\_Modul3A\_Komboglyze.pdf)
- Modul 3B (1.9 MB, PDF)
- (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-172/2012-11-14\_Modul3B\_Komboglyze.pdf)
- Modul 4A (2.1 MB, PDF)
  - $(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-173/2012-11-14\_Modul4A\_Komboglyze.pdf)$
- Modul 4B (1.1 MB, PDF)
- $(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-174/2012-11-14\_Modul4B\_Komboglyze.pdf) \\$

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (437.0 kB,

PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-43/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®):

Komboglyze® ist 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, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) 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 Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckereinstellung bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, ist Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination mit Insulin ist Humaninsulin + Metformin. (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

Stand der Information: August 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

#### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2013 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG (323.3 kB, PDF)
 (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13 A12-16 Saxagliptin-Metformin Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf)

#### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.03.2013
- Mündliche Anhörung: 26.03.2013

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: Stellungnahme - Saxagliptin/Metformin - 2012-11-15-D-041

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

 Anlage III Word (155.0 kB, Word) (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

#### Informationer

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den

http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/

15.02.2013

für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit. Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 08.03.2013 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile Stellungnahme - Saxagliptin/Metformin - 2012-11-15-D-041) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.03.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.03.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(malito:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

# 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

### Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.03.2013 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Saxagliptin/Metformin

Stand: 20.03.2013

## <u>Ablauf</u>

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

# 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/AstraZeneca GmbH	07.03.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	08.03.2013
Berlin-Chemie AG	08.03.2013
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.03.2013
Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V.	08.03.2013
Deutsche Diabetes Gesellschaft	05.03.2013
Forschergruppe Diabetes e.V.	07.03.2013
Janssen-Cilag GmbH	08.03.2013
Lilly Deutschland GmbH	08.03.2013
MSD Sharp & Dohme GmbH	08.03.2013
Novartis Pharma GmbH	08.03.2013
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.03.2013
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	08.03.2013

# 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
	Hr. Dr. Runge
	Hr. Dr. Holler
AstraZeneca GmbH	Fr. Dr. Pahor
	Hr. Dr. Krekler
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Pfeil
	Hr. Prof. Dr. Mühlbauer
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Dr. Müller
Berlin-Chemie AG	Fr. Dr. Kluge
	Hr. Dr. Pfannkuche
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Henschel
Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V.	Hr. Dr. Klausmann
	Hr. Prof. Dr. Müller-Wieland
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Hr. Prof. Dr. Baptist Gallwitz
Forschergruppe Diabetes e.V.	Hr. Schnell

	Fr. Beck
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Dr. Jung
	Hr. Dr. Lang
MSD Sharp & Dohme GmbH	Hr. Dr. Dr. Löbner
	Fr. Dr. Golombowski-Daffner
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Dworak
	Hr. Prof. Dr. Paar
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Hr. Dr. Novakovic
	Fr. Dabisch
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios

# 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

# 5.1 Stellungnahme der AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Datum	07.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)
Stellungnahme von	AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorlage von neuem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial, das sich zeitlich nach der Dossierabgabe ergeben hat	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im Abschnitt "Stellungnahme zu spezifi-
AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb möchten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorläufigen Frühen Nutzenbewertung nach §35a für die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Handelsname Komboglyze®) neue wissenschaftliche Erkenntnisse in das laufende Bewertungsverfahren gemäß §19 VerfO einbringen.	schen Aspekten" im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 6 ff.)
Die Dossierbewertung des IQWiG berücksichtigt bis zum 27.08.2012 abgeschlossene Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Metformin+Saxagliptin (Dossierbewertung S. 10 Zeile 19-21).	
AZ/BMS reichen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens Daten der neuen Studie D1680L00002 (A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV 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) ein, die aufgrund des Fertigstellungszeitpunkts für den Studienbericht nicht mehr in das Dossier aufgenommen werden konnte. Damit machen wir von unserem Recht aus § 19 Abs. 2 Satz 4 Nr. 1 des 5. Kap. VerfO-GBA Gebrauch. Danach dient die Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers insbesondere dazu, zu solchen Gesichtspunkten der Nutzenbewertung vorzutragen, insbesondere neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben. Die Studie und die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
abgeleiteten Ergebnisse sind dieser Stellungnahme als Anhang Komboglyze Modul 4 – Addendum [AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 1] beigelegt und werden im übernächsten Kapitel bereits übersichtsartig dargestellt.	
2. AZ/BMS nehmen darüber hinaus u.a. zu folgenden bedeutenden Themenfeldern Stellung, die folgend zusammengefasst und im weiteren Verlauf des Dokuments detailliert ausgeführt werden	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im Abschnitt "Stellungnahme zu spezifischen Aspekten" im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 60 ff.)
<ul> <li>2.1. Zur Kombinationstherapie mit Metformin</li> <li>2.1.1. Glipizid als bewertungsrelevanter Sulfonylharnstoff</li> <li>2.1.2. Hypoglykämien – nicht nur eine Frage der Therapiestrategie</li> </ul>	
<ul> <li>2.2. Zur Kombinationstherapie mit Insulin</li> <li>2.2.1. Studienplanung – in der Zwickmühle zwischen EMA und IQWiG</li> <li>2.2.2. Relevanz des Studiendesigns für die Nutzenbewertung</li> </ul>	
2.3. Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme als Patienten relevanter Endpunkt	
Zu 2.1.1. Glipizid als bewertungsrelevanter Sulfonylharnstoff	
Wie in Kapitel 1 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten ausgeführt,	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hat der G-BA die Möglichkeit vom Erfordernis einer aktuellen Zulassung im Anwendungsgebiet für die zweckmäßige Vergleichstherapie abzuweichen. Ausweislich der Begründung des G-BA zu seinem Beschluss zu Ticagrelor soll das grundsätzliche Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung in § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA sicherstellen, dass der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erbracht worden ist.	
Die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Glipizid wurde bereits in dem arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren vor Erteilung der Zulassung am 14.12.1984 nachgewiesen und Glipizid bis zum Auslaufen der Zulassung 2007, mithin mehr als zwei Jahrzehnte, erfolgreich eingesetzt.	
Die letzte deutsche Zulassung ist 2007 erloschen, vermutlich aus wirtschaftlichen Gründen des Herstellers. Verträglichkeitsaspekte spielten für das Auslaufen der Zulassung in Deutschland keine Rolle. Dass Glipizid derzeit in Deutschland nicht zugelassen ist, ist daher nicht dem Umstand geschuldet, dass die mit dem Zulassungserfordernis bezweckte Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht mehr gewährleistet ist. Die vom G-BA mit dem grundsätzlichen Zulassungserfordernis bezweckte Gewährleistung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung kann daher für Glipizid als gegeben erachtet werden.	
Für die Zulassung der direkten Glipizid-Vergleichsstudien im laufenden Nutzenbewertungsverfahren sprechen folgende Argumente:	
Die Belege zur therapeutischen Vergleichbarkeit in der Kombinationstherapie mit Metformin sind im Rahmen dieses	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahmeverfahrens ergänzt worden:  Die Ergänzung der Literaturrecherche auf die Jahre vor 1991 erbrachte keine weiteren Studien im Indikationsgebiet in der Kombinationstherapie mit Metformin  Die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs aus zwei randomisierten klinischen Studien (D1680C00001 + D1680L00002) über den Brückenkomparator Saxagliptin/Metformin zeigen keine Unterschiede zwischen Glipizid gegenüber Glimepirid  Der G-BA hat die therapeutische Vergleichbarkeit über den Festbetragsbeschluss und den in Kraft befindlichen Therapiehinweis zu Sitagliptin bereits bestätigt:  Festbetrag: Für den Nachweis ist aus unserer Sicht nicht die Festbetragsliste vom 15.01.2013 ausschlaggebend, sondern die Geltung des Beschlusses zu den 'Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp' vom 15.11.2005, mit dem Glimepirid in die Gruppe u.a. mit Glipizid aufgenommen wurde.  Therapiehinweis: Ausweislich der Tragenden Gründe zum Therapiehinweis zu Sitagliptin kam der G-BA auch nach Auslaufen der Zulassung 2007 noch im Sommer 2008 zu dem Ergebnis: "Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist…"	
AZ/BMS ersuchen den G-BA die vorgelegte Studie D1680C00001 im Sinne der AM-NutzenVO für die Bewertung zu berücksichtigen.	
Zu 2.1.2. Hypoglykämien – nicht nur eine Frage der Therapiestrategie:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß den tragenden Gründen für den G-BA-Beschluss zu Linagliptin, ist die Titrierung des dort verwendeten Sulfonylharnstoffs gemäß den Vorgaben der EMA erfolgt, was zu einer Berücksichtigung der Studie im Bewertungsverfahren führte. Gleiches gilt im vorliegenden Fall für die Aufdosierung des Sulfonylharnstoffs für die Vergleichsstudien mit Saxagliptin/Metformin. In Ergänzung wird in ausführlichen Analysen im Rahmen dieser Stellungnahme (vgl. Kapitel 5 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten) anhand der zwei verfügbaren RCTs gezeigt, dass der mögliche Einfluss einer initial stärkeren Blutzuckersenkung durch die Sulfonylharnstoffe keine Erklärung für alle beobachteten Hypoglykämien liefern kann. Da in den Studien die SU-Dosierung anhand der EMA-Vorgaben erfolgte, ist von substanzspezifischen Effekten der Sulfonylharnstoffe auszugehen, die in der Literatur bereits hinlänglich beschrieben wurden (siehe Kapitel 2 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). Selbst unter Annahme eines potenziellen Blutzuckereffekts können bei sehr konservativer Betrachtung maximal 40% der Hypoglykämien durch diesen Effekt erklärt werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass mindestens 60% der vermiedenen, symptomatischen Hypoglykämien einen Zusatznutzen für die Kombination Saxagliptin/Metformin darstellen, der bei der Bewertung zu berücksichtigen ist.  In der Gesamtschau kann aus den vorgelegten randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Patientenpopulation <= 75 Jahre abgeleitet werden.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu 2.2. Kombinationstherapie mit Insulin	
Zu 2.2.1. Studienplanung – in der Zwickmühle zwischen EMA und IQWiG	
Laut §5 der AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln die Zulassungsstudien zu berücksichtigen. Die vorgelegte Studie in der Indikation Kombinationstherapie mit Insulin wurde anhand der geltenden EMA-Guidelines entworfen, vor Durchführung mit der EMA abgestimmt und genehmigt. Die vorgelegten Ergebnisse haben zu einer Zulassung von Saxagliptin/Metformin in der Kombinationstherapie mit Insulin geführt. Zu Beginn der Studie waren weder die gesetzlichen Rahmenbedingungen noch die Anforderungen für eine frühe Nutzenbewertung ersichtlich. Die Durchführung einer zusätzlichen Studie mit marginal verändertem Design zum Zwecke der frühen Nutzenbewertung erscheint vor dem Hintergrund der Rechtsverordnung unverhältnismäßig – insbesondere da sich die Ergebnisse aus Sicht von AZ/BMS für die Bewertung eignen.	
Zu 2.2.2. Relevanz der Studie für die Nutzenbewertung	
In der ersten Behandlungsphase war eine Anpassung der Insulindosis auch im Vergleichsarm möglich. Vom Studienprotokoll vorgesehen waren mögliche Erhöhungen der Insulindosis um bis zu 20%. Gemäß Studienbericht konnte eine Insulindosiserhöhung durchgeführt werden und es wurde in der Studie eine mittlere Insulindosiserhöhung von ca. 10% beobachtet. Es erscheint somit sehr plausibel, dass eine weitere Erhöhung zwar möglich, aber medizinisch nicht indiziert war.	
Die Ergebnisse der Studie CV181057 sind aus Sicht von AZ/BMS für die frühe Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin geeignet und sollten in	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Entscheidungsfindung für einen Zusatznutzen in der Indikation Add-on Insulin herangezogen werden.	
Zu 2.3. Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme als Patienten- relevanter Endpunkt	
Die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ist ein Patienten- relevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte:	
<ul> <li>Gängige Leitlinen (z.B. die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes) definieren die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als wichtiges Therapieziel</li> <li>Die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zeigen, dass Patienten klare Präferenzen für eine Therapie ohne Gewichtserhöhung haben (= direkte Patientenrelevanz)</li> <li>Das IQWiG hat selbst im Rahmen der Bewertung des Wirkstoffs Exenatide sowie der Glitazone eine Gewichtszunahme als Patientenrelevanten Endpunkt beschrieben</li> <li>Es gibt Hinweise, dass ein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität wahrscheinlich ist</li> </ul>	
In der Gesamtschau lässt sich folgern, dass die Vermeidung einer therapiebedingten Gewichtszunahme ein wichtiger Patientenrelevanter Parameter bei der Bewertung von Antidiabetika ist, der auch in der vorliegenden Bewertung Berücksichtigung finden sollte.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Neues wissenschaftliches Erkenntnismaterial – Studie D1680L00002	
AZ/BMS reichen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens Daten der neuen Studie D1680L00002 (A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV 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) ein, die nicht mehr in das Erstdossier aufgenommen werden konnte. Damit machen wir von unserem Recht aus § 19 Abs. 2 Satz 4 Nr. 1 des 5. Kap. VerfO-G-BA Gebrauch. Danach dient die Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers insbesondere dazu, zu solchen Gesichtspunkten der Nutzenbewertung vorzutragen, insbesondere neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben. Dies ist hier der Fall.	Mit Schreiben vom 27. März 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur Studie D168L00002 beauftragt. Insoweit wird dem Einwand Rechnung getragen.
Der klinische Abschlussbericht der Studie D1680L00002 [AstraZeneca, 2012; 2, clinical study report D1680L00002] wurde dem G-BA übergeben. Wir bitten den G-BA daher um Berücksichtigung der nachfolgenden Belege:	
Studie D1680L00002 war eine 52-Wochen dauernde, multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde Phase IIIb/IV Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Saxagliptin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin zu untersuchen.	
In die Studie wurden 720 Frauen und Männer mit einem Typ-2-Diabetes im Alter von ≥65 Jahren 1:1 zu Saxagliptin+Metformin oder Glimepirid +Metformin randomisiert, wenn sie unter einer Metformin Monotherapie	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht ausreichend therapiert waren (HbA1c ≥7.0% ≤9.0%). Genau wie in der Studie D1680C00001 durften Patienten 8 Wochen vor Studieneinschluss kein anderes Antidiabetikum erhalten haben außer Metformin. Es wurde eine stratifizierte Randomisierung nach Alter vorgenommen um sicherzustellen, dass circa 40% der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. Patienten erhielten zur Metformintherapie 5mg Saxagliptin 1xtäglich oder Glimepirid in der zugelassenen Dosierung (1-6mg 1-2xtäglich). Patienten konnten gemäß Zulassung von Glimepirid in Abhängigkeit von der Verträglichkeit bzw. deren Nüchternblutzucker (≤6,1 mmol/l oder ≤110 mg/dl) 12 Wochen lang titriert werden. Die Startdosis von Glimepirid betrug 1 mg und die Titrierung konnte, falls sicher und erforderlich, alle 3 Wochen erfolgen.	
Das primäre Zielkriterium der Studie war, die Überlegenheit von Saxagliptin+Metformin in der HbA1c Zielerreichung <7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid+Metformin in der Gesamtpopulation nachzuweisen. Um einen Unterschied von 11% mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% nachweisen zu können, wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (mit Stetigkeitskorrektur und der Annahme von gleichen OR in den Strata) eine Fallzahl von 698 Patienten, also 349 pro Gruppe, als notwendig berechnet. Das HbA1c <7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten 37,9% in der Saxagliptin+Metformin-Gruppe und 38,2% in der Glimepirid +Metformingruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (OR [95% KI]: 0,99 [0,73; 1,34]; p=0,9415). Bei der a priori geplanten Subgruppenanalyse nach Alter wurde festgestellt, dass Patienten ≥ 75 Jahre eine deutlich stärkere HbA1c Senkung unter Sulfonylharnstoffen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hatten als Patienten <75 Jahren (Beleg für Interaktion: p=0,0389 in der Studienpopulation), sodass diesen Ergebnissen weiter nachgegangen wurde [AstraZeneca, 2012; 2; AstraZeneca, 2012; 2 clinical study report D1680L00002].	
<ol> <li>Analyse der Studie D1680L00002 unter Bezugnahme auf die für die Fixkombination Komboglyze relevante Subpopulation (Met- formindosis ≥ 1700mg)</li> </ol>	
Folgend werden die Ergebnisse für die für Komboglyze® relevante Subpopulation (unter ausschließlicher Betrachtung einer Metformin-Dosis von mindestens 1700 mg / Tag in beiden betrachteten Populationen) zusammengefasst [AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 1].	Primäres Zielkriterium der Studie D1680L00002 war, die Überlegenheit von Saxagliptin/Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid/Metformin nachzuweisen. Das HbA1c <7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten 37,9% in der Saxagliptin/Metformin-Gruppe und 38,2% in der Glimepirid/Metformin-Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant. Für diese Studie wurde eine Interaktion für das
Tabelle 1: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in der Komboglyze®-Zielpopulation - <b>gesamte Studienpopulation</b> (Metformindosis ≥ 1700mg)	Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 32,1% der Patienten in der Saxagliptin/Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 18,0% in der Glimepirid/Metformin-Gruppe (OR: 2,16; 95 %-KI:[1,13; 4,12]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein stat. signifikanter Unterschied bezüglich des Kriteriums "Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie".
	Nach 52 Wochen lag der Unterschied in der Reduktion des HbA1c zwischen den beiden Gruppen bei 0,18 (SE 0,075; 95 %-KI:[0,03; 0,33]).
	In der Studie traten insgesamt statistisch signifikant seltener bestätigte

Endpunkt	Saxagliptin + Metformin (SE / %)	Glimepirid + Metformin (SE / %)	MWD / OR [95%-KI]
HbA1c in % (MWD [95%-KI])	-0,38 (0,053)	-0,57 (0,063)	0,18 [0,03;0,33]
Patientenberichtete Hypoglykämien (OR [95%-KI])	15 (7,9)	67 (39,2)	0,13 [0,07;0,24]
Bestätigte Hypoglykämien (OR [95%-KI])	1 (0,5)	19 (11,1)	0,03 [0,00;0,19]
Erreichen von HbA1 c-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	20 (10,8)	25 (15,2)	0,67 [0,36;1,26]
Erreichen von HbA1 c-Wert unter 7,0% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	55 (31,8)	34 (22,8)	1,54 [0,93;2,53]
Gewichtsveränderung in kg (MWD [95%-KI])	-0,59 (0,24)	0,96 (0,19)	-1,54 [-2,16, -0,92]
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (OR [95%-KI])	117 (61.6)	99 ( 57.9)	1,17 [0,76, 1,78]
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI])	25 (13,2)	16 (9,4)	1,47 [0,76, 2,85]
Gesamtrate Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI])	11 (5,8)	3 (1,8)	3,44 [0,94, 12,55]
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	10 (5,3)	8 (4,7)	1,13 [0,44, 2,94]

MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio

Tabelle 2: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in der Komboglyze®-Zielpopulation - **Studienpopulation** <**75 Jahre** (Metformindosis

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin auf (1 (0,5%) vs. 19 (11,1%), Peto OR: 0,13; 95 %-KI: [0,05; 0,33]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Es lagen keine Daten zu schweren Hypoglykämien für die Zielpopulation vor. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Der G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus.

Im Hinblick auf die Lebensqualität liegen nur Daten (EQ-5D-Fragenbogen) für die Gesamtpopulation, jedoch nicht für die in der vorliegenden Bewertung relevante Zielpopulation vor.

In Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine für den Patienten / für die Patientin spürbare Linderung und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (relevante Vermeidung bestätigter, nicht schwerer Hypoglykämien) werden als eine gegenüber der

			Ergebnis nach Prüfung
			(wird vom G-BA ausgefüllt)
			zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, moderate Ver-
Saxagliptin·+· Metformin·¶ (SE·/·%)¤	Glimepirid·+· Metformin·¶ (SE·/·%)¤	MWD·/·OR·¶ [95%-KI]¤	besserung des Nutzens bewertet.
0,43 (0,064)¤	-0,51⋅(0,067)¤	0,08·[-0,10;0,26]¤	
10⋅(8,1)¤	49⋅(43,8)¤	0,11·[0,05;0,24]¤	
0.(0,0)□	15·(13,4)¤	0,03⋅[0,00;0,43]¤	
12·(10,0)¤	14-(12,8)¤	0,75 [0,33;1,71]	
36-(32,1)¤	18⋅(18,0)¤	2,16·[1,13;4,12]¤	
-0,61¤	1,09¤	-1,70·[-2,47;-0,93]¤	
78·(63,4)¤	67·(59,8)¤	1,16·[0,69;1,97]¤	
16·(13,0)¤	11-(9,8)¤	1,37-[0,61;3,10]¤	
7·(5,7)¤	1.(0,9)¤	6,70·[0,81;55,33]¤	
8-(6,5)□	6.(5,4)¤	1,23·[0,41;3,66]¤	
000	Metformin ¶ (SE /·%)□  0,43 · (0,064)□  10 · (8,1)□  0 · (0,0)□  12 · (10,0)□  36 · (32,1)□  -0,61□  78 · (63,4)□  16 · (13,0)□  7 · (5,7)□	Metformin ¶ (SE./-%)□         Metformin ¶ (SE./-%)□           3,43-(0,064)□         -0,51-(0,067)□           10-(8,1)□         49-(43,8)□           0-(0,0)□         15-(13,4)□           12-(10,0)□         14-(12,8)□           36-(32,1)□         18-(18,0)□           -0,61□         1,09□           78-(63,4)□         67-(59,8)□           16-(13,0)□         11-(9,8)□           7-(5,7)□         1-(0,9)□	Metformin ¶ (SE /-%) $\alpha$ Metformin ¶ (SE /-%) $\alpha$ MWD/-OR ¶ [95%-KI] $\alpha$ $0.43 \cdot (0.064) \alpha$ $-0.51 \cdot (0.067) \alpha$ $0.08 \cdot [-0.10; 0.26] \alpha$ $10 \cdot (8,1) \alpha$ $49 \cdot (43.8) \alpha$ $0.11 \cdot [0.05; 0.24] \alpha$ $0 \cdot (0.0) \alpha$ $15 \cdot (13.4) \alpha$ $0.03 \cdot [0.00; 0.43] \alpha$ $12 \cdot (10.0) \alpha$ $14 \cdot (12.8) \alpha$ $0.75 \cdot [0.33; 1.71] \alpha$ $36 \cdot (32.1) \alpha$ $18 \cdot (18.0) \alpha$ $2.16 \cdot [1.13; 4.12] \alpha$ $-0.61 \alpha$ $1.09 \alpha$ $-1.70 \cdot [-2.47; -0.93] \alpha$ $78 \cdot (63.4) \alpha$ $67 \cdot (59.8) \alpha$ $1.16 \cdot [0.69; 1.97] \alpha$ $16 \cdot (13.0) \alpha$ $11 \cdot (9.8) \alpha$ $1.37 \cdot [0.61; 3.10] \alpha$ $7 \cdot (5.7) \alpha$ $1 \cdot (0.9) \alpha$ $6.70 \cdot [0.81; 55.33] \alpha$

Endpunkt	Saxagliptin + Metformin (SE / %)	Glimepirid + Metformin (SE / %)	MWD / OR [95%-KI]
HbA1c in % (MWD [95%-KI])	-0,30 (0,086)	-0,66 (0,095)	0,36 [0,11;0,61]
Patientenberichtete Hypoglykämien (OR [95%-KI])	5 (7,5)	18 (30,5)	0,18 [0,06;0,53]
Bestätigte Hypoglykämien (OR [95%-KI])	1 (1,5)	4 (6,8)	0,21 [0,02;1,92]
Erreichen von HbA1 c-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	8 (12,1)	11 (20,0)	0,55 [0,20;1,49]
Erreichen von HbA1 c-Wert unter 7,0% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	19 (31,1)	16 (32,7)	0,93 [0,42;2,09]
Gewichtsveränderung in kg (MWD [95%-KI])	-0,53 (0,372)	0,71 (0,405)	-1,23 [-2,29;-0,17]
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (OR [95%-KI])	39 (58,2)	32 (54,2)	1,18 [0,58;2,38]
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI])	9 (13,4)	5 (8,5)	1,68 [0,53;5,32]
Gesamtrate Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI])	4 (6,0)	2 (3,4)	1,81 [0,32;10,26]
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	2 (3,0)	2 (3,4)	0,88 [0,12;6,43]

MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio

Allgemeine Anmerkung

Aus den Ergebnissen der Komboglyze®-Zielpopulation der Studie D1680L00002 in den Altersgruppen <75 und ≥75 Jahren lässt sich ableiten, dass Patienten <75 Jahren bei einer vergleichbaren HbA1c Senkung unter Saxagliptin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin signifikant weniger Hypoglykämien haben und auch nicht an Gewicht zunehmen (statistisch signifikant). In der Subgruppe der Betagten (≥75Jahre) senkte

Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse: Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seiner Stellungnahme eine Interaktion in einer a priori geplanten Subgruppenanalyse nach dem Alter der Patienten für die Studie D1680L00002 dar. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei Patienten unter 75 Jahren bei einer vergleichbaren HbA1c Senkung unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin statistisch signifikant weniger Hypoglykämien auftraten. Allerdings zeigt diese Subgruppenanalyse auch, dass Patienten ≥ 75 Jahre eine deutlich stärkere HbA1c Senkung unter Sulfonylharnstoffen hatten als Patienten unter 75 Jahren. Zudem war in der Gruppe der Patienten ≥ 75 der Unterschied bei den bestätigten Hypoglykämien statistisch nicht

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

	T
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glimepirid+Metformin den HbA1c signifikant stärker als die Kombination Saxagliptin+Metformin. Der Vorteil von Saxagliptin+Metformin in der Vermeidung einer Gewichtzunahme war allerdings auch in dieser Gruppe statistisch signifikant.	signifikant, wobei dies durch die insgesamt geringe Rate an bestätigten Hypoglykämien beeinflusst sein könnte. Dennoch bestehen somit inkonsistente Ergebnisse für verschiedene Altersgruppen.
5. Meta-Analyse der Studien D1680L00002 und D1680C00001	
Aufgrund der das Alter betreffende Interaktion in der Studie D1680L00002, wurden die Ergebnisse der Studie D1680C00001 (näheres zur Studie siehe Dossier Komboglyze vom 14.11.2012, Modul 4A bzw. Addendum zum Modul 4A vom 01.03.2013 [AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 1]), welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Saxagliptin+Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin untersucht, post hoc für Altersgruppen <75 und ≥75Jahren untersucht. Auch hier wurde in der gesamten Studienpopulation unabhängig einer Metformindosierung eine Interaktion für Altersgruppen <75 und ≥75 Jahren gefunden (p=0,1259), sodass die Ergebnisse der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für Altersgruppen <75 und ≥75 Jahren zusammen metaanalysiert wurden und die Ergebnisse, wo sinnvoll, gemeinsam interpretiert wurden [AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 1].	Der pharmazeutische Unternehmer hat die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre gepoolt. Dazu wurden aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre ausgewertet. Der G-BA erachtet diese Meta-Analysen nicht für geeignet. Bei den Meta-Analysen zeigten sich Hinweise auf hohe Heterogenität, die durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien in den Studien, durch die Unterschiede in der Diabetesdauer der Patienten und durch unterschiedliche Metformin-Dosierungen in den beiden Studien bedingt sein können. Darüber hinaus unterschieden sich in beiden Studien die jeweiligen Anteile der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.
Tabelle 4: Meta-Analyse der Unterschiede zwischen Saxagliptin+Metformin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin in Abhängigkeit vom Alter der Patienten in den Subgruppen der Studien D1680C00001 und D1680L00002 (Zielpopulation):	

gemeine Anmerkung
idpunkt Alter <75 Alter ≥75 Interaktions-
OA1cin % IWD [95%-KI]) 0,10 [-0,02; 0,21] 0,36 [0,11; 0,61] p=0,06*
tientenberichtete Hypoglykämien 0,07 [0,02; 0,20] 0,18 [0,06; 0,53] p=0,20#
stätigte Hypoglykämien 0,02 [0,00; 0,17] 0,21 [0,02; 1,92] p=0,14*
reichen von HbA1c-Wert unter 6,5% ohne vpoglykämien 1,32 [0,50; 3,52] 0,55 [0,20; 1,49] p=0,22*
R [95%-KI]) reichen von HbA1c-Wert unter 7,0% ohne //poglykämien
P=0,18*   P=0,
samtrate Unerwünschte Ereignisse R [95%-KI])  0,90 [0,59; 1,37]  1,18 [0,58; 2,38]  p=0,53#
######################################
ardiale Ereignisse R [95%-KI])
lein Hinweis auf unterschiedliche Effekte: p-Wert ≥ 0,2 leinweis auf unterschiedliche Effekte: p-Wert < 0,2 und ≥ 0,05 eleg für eine Effektmodifikation: p-Wert < 0,05

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin, der in der bedeutsamen Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle begründet liegt. Dies gilt für die Vermeidung patientenberichteter Hypoglykämien wie auch der bestätigten Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von ≤50mg/dl. Die verwendete Definition für eine bestätigte Hypoglykämie ist strikter als die EMA Kriterien für symptomatische Hypoglykämien [EMA, 2012; 3], welche der G-BA bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien als zu erhebenden Endpunkt aufführt (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 11. Dezember 2012 [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013; 4]).	
Der Vorteil für die Altersgruppe der Patienten <75 Jahre bestätigt sich in der Meta-Analyse auch durch die Ergebnisse für den Composite-Endpunkt "Erreichen des HbA1c-Zielwerts unter 7% ohne Auftreten von Hypoglykämien", wo unter der Behandlung mit Saxagliptin+Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant mehr Patienten den Zielwert ohne Hypoglykämien erreichten (OR [95%-KI]: 1,83 [1,27; 2,64]). Für die Erreichung eines niedrigeren HbA1c-Zielwerts von <6,5% ohne Hypoglykämien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für den Endpunkt adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien zeigte sich für Saxagliptin+Metformin in der Altersgruppe ≥75 Jahre kein Zusatznutzen. Begründet wird dies durch die stärkere Reduktion des HbA1c durch die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin in der Patientengruppe ≥75 Jahre.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weiterhin wird basierend auf den Ergebnissen der Metaanalyse ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin+Metformin in der Vermeidung einer Gewichtzunahme im Vergleich zu Sulfonylharnstoff+Metformin für die Altersgruppe <75 erbracht. Da für die Altersgruppe ≥75 Jahre in der Komboglyze <sup>®</sup> -Zielpopulation relevante Daten nur aus Studie D1680L00002 vorliegen, wird daraus ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin+Metformin in der Vermeidung einer Gewichtzunahme abgeleitet.	
6. Zusammenfassende Bewertung des neuen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials aus Studie D1680L00002 sowie der zusätzlich vorgelegten Metaanalyse der Studien D1680C00001 und D1680L00002	
Für die Zusammenfassung des beanspruchten Zusatznutzens ist zunächst zwischen den Altersgruppen <75 Jahre und ≥75 Jahre zu unterscheiden. Hierzu legen wir aktuelle Daten aus dem IMS Disease Analyzer vor [Altmann, 2013; 5]. Von den 684.651 Patienten im Anwendungsgebiet entfallen auf die Gruppe jünger als 75 Jahre ca. 75% der Patienten (518.969) und auf die Gruppe ab 75 Jahre ca. 25% (165.682).	Siehe auch Ausführungen zur Unsicherheit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse Patienten < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre, Seite 65-66
In der Gesamtbetrachtung der nunmehr zwei vorgelegten Studien im Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie mit Metformin ergibt sich ein <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für Patienten <75 Jahre und ein <b>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</b> von	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse beider Studien ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Ab-

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+SU für Patienten ≥75 Jahre. Tabelle 5: Beanspruchter Zusatznutzen und Größe der Zielpopulation				schwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine für den Patienten / für die Patientin spürbare Linderung und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfer-		
Anwendungs Kodierung <sup>a</sup>	gebiet	Bezeichnung der Patien- tengruppe mit therapeu- tisch bedeutsamem Zu- satznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patien- ten in der GKV	tigt. Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (relevante Vermeidung bestätig ter, nicht schwerer Hypoglykämien) werden als eine gegenüber de zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des Nutzens bewertet.	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patien- ten mit Diabetes melli- tus Typ 2 – Kombina- tions-therapie Met- formin+Saxagliptin (Komboglyze®)	Gesamte Zielpopulation  Patienten mit T2D im Alter von 18 bis 74 Jahren, deren Blutzucker mit Metformin allein sowie Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist.	684.65 Beträchtlich	518.969		
		Patienten mit T2D im Alter von 75 Jahren und älter, deren Blutzucker mit Met- formin allein sowie Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist.	Gering	165.682		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da Komboglyze <sup>®</sup> gemäß Fachinformation zweimal täglich einzunehmen ist (mind. 2 x 850 mg Metformin täglich), wurde die Nutzenbewertung für das o.g. Anwendungsgebiet jeweils auf diejenigen erwachsenen Patienten eingeschränkt, die mit mindestens 1700mg Metformin behandelt werden (Zielpopulation).	

# 7. Ausblick auf weitere Evidenz, die für den Wirkstoff Saxagliptin in 2013 vorgestellt werden – die SAVOR Studie

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Da es vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen kommt, steht eine Reduzierung dieser Risiken im Zentrum der Anforderungen an Antidiabetika.

Für den Beleg einer derartigen Risikoreduktion werden allerdings langjährige große Outcomestudien erforderlich, die zumeist für neue Arzneimittel noch nicht vorliegen. Bei den Anforderungen an die Zulassung von Antidiabetika stehen zunächst Wirksamkeit, Verträglichkeit, pharmazeutische Qualität aber auch kardiovaskuläre Sicherheit (insbesondere gemäß jüngsten Anforderungen durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA [FDA, 2008; 6]) im Vordergrund. Bei letzterer wird zunächst die Frage geklärt, ob das neue Arzneimittel in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse keinen Schaden verursacht. Eine Untersuchung des Zusatznutzens insbesondere im Vergleich zu etablierten Verfahren ist hieraus noch nicht abzuleiten.

Aus Sicht des G-BA liegt im Bereich der oralen Antidiabetika für Metformin und Sulfonylharnstoff ein Beleg für die Reduktion von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen vor: "Metformin ist bei nachgewiesener

Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Die Geltungsdauer des Beschlussses ist bis zum 2. Mai 2015 befristet. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz

# Allgemeine Anmerkung

Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Metformin, Sulfonylharnstoff oder eine Kombination dieser oralen Antidiabetika sind daher bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien" [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011; 7].

Eine sekundäre Analyse aus der UKPD-Studie deutet jedoch auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Sulfonylharnstoff plus Metformin im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie hin [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; 8]. Die zusätzliche Gabe von Metformin zu einem Sulfonylharnstoff war mit einer 96%igen Risikoerhöhung für Diabetes-bedingten Tod assoziiert (95% KI 2-275; p=0,039).

Weitere Ergebnisse der UKPD-Studie zeigen die klinische Bedeutung einer Blutzuckeroptimierung ausschließlich im Hinblick auf die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen, wobei dies insbesondere auf die Entwicklung und den Verlauf der diabetischen Retinopathie zurückzuführen war [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; 9; Stratton, IM et al., 2000; 10]. Ein Anhaltspunkt für einen allgemeinen positiven Langzeiteffekt von Sulfonylharnstoffen oder für die Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Sie belegt aus wissenschaftlicher Sicht nur, dass es wichtig ist, erhöhte Blutzuckerwerte zu behandeln. Resultierend aus diesen Daten ist zu bemerken, dass die jeweilige Evidenzlage sowohl für Metformin als auch für die Sulfonylharnstoffe aus der Monotherapie der Wirkstoffe abgeleitet wurde, und nicht aus der Kombinationstherapie wie im vorliegenden Fall der Nutzenbewertung von Saxagliptin und Metformin bzw. Saxagliptin

# Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin/Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden. Aufgrund der Chronizität der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Darüber hinaus sind seit Markteinführung von Saxagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass er eine Studie für Saxagliptin (SAVOR-TIMI) initiiert hat, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Diese soll bereits 2013 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens auf 2 Jahre für gerechtfertigt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Metformin in Kombination mit Insulin. Darüber hinaus ist wissenswert, dass sowohl für Metformin wie auch für Glibenclamid erst Jahrzehnte nach Erteilung der Zulassung in Deutschland die ersten positiven Daten zu mikro- und makrovaskulären Wirksamkeit und Sicherheit vorlagen.	
Mehrere pharmazeutische Unternehmen haben bereits mit der Durchführung von Outcomestudien begonnen, um die Evidenzlücke zur Reduzierung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen zu schließen [Merck, 2012; 11; Boehringer Ingelheim, 2013; 12; Gaebler, JA et al., 2012; 13; Novo Nordisk, 2013; 14; Amylin, 2013; 15].	
AZ/BMS haben im Jahr 2010 mit der Outcomestudie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53) begonnen [Scirica, BM et al., 2011; 16]. Diese Studie wird bereits in diesem Jahr abgeschlossen und im Spätsommer 2013 berichtet werden. Diese große, internationale randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie untersucht die Beeinflussung kardiobzw. zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität unter einer Saxagliptintherapie. In die SAVOR Studie wurden 16.500 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz aufgenommen. Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add on-Kombinationstherapie mit Antidiabetika inkl. Insulin (mit Ausnahme von Inkretin-basierten Therapien wie GLP-1-Analoga und anderer DPP4-Inhibitoren) hinsichtlich der Reduktion des gewählten kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall).	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse dieser Studie könnten erstmalig den Nachweis einer kardiovaskulären Risikoreduktion unter einer Therapie mit Saxagliptin in einem großen Patientenkollektiv erbringen und sind damit extrem bedeutend für die Einschätzung von Nutzen und Zusatznutzen von Saxagliptin in der Behandlung des Typ-2-Diabetes.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	<ol> <li>Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie und Eignung der Studie D1680C00001 für die Bewertung des Zusatznutzens</li> <li>Glipizid ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Bewertungsverfahren geeignet, da</li> <li>auf das Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung im vorliegenden Fall durch Einhaltung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung verzichtet werden kann,</li> <li>die vorgelegte Studie D1680C00001 laut Rechtsverordnung des BMG im Sinne der besten verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen ist,</li> <li>auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA die vorgelegte Studie D1680C00001 im Bewertungsverfahren gewürdigt hat,</li> <li>der Wirkstoff Glipizid in vielen anderen Ländern zugelassen ist und in der Arzneimittelversorgung international eine große Rol-</li> </ol>	den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	<ul> <li>le spielt,</li> <li>ein neu vorgelegter indirekter Vergleich zwischen Glipizid und Glimepirid in der Indikation Kombinationstherapie mit Metfor-</li> </ul>	dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann <sup>14</sup> .
	<ul> <li>min keine Unterschiede zeigt,</li> <li>eine Vergleichbarkeit mit dem Wirkstoff Glimepirid insbesondere durch einen Festbetragsbeschluss des G-BA von der Selbstverwaltung festgestellt worden ist.</li> </ul>	Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1680C00001) wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Insoweit wird den Einwänden Rechnung getragen.
	IQWiG Argumentation:	
S. 18 Z. 31	Aktiv kontrollierte Studien sollen vorrangig zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden. Voraussetzung ist gemäß Verfahrensordnung jedoch, dass diese im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (§ 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO). Glipizid ist in Deutschland seit 2007 nicht mehr zugelassen und ist somit als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet.	
	Position von AZ/BMS:  a) Zur Erfordernis einer arzneimittelrechtlichen Zulassung	

\_

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Die Forderung nach einer aktuell bestehenden Zulassung in Deutschland zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht.	
	Wie der G-BA in der Vergangenheit selbst festgestellt hat eröffnet § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA durch die Formulierung "grundsätzlich" die Möglichkeit, dass von dem Erfordernis der Zulassung des Arzneimittels für das Anwendungsgebiet, für das die zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist, abgewichen werden kann [Vgl. zum Ganzen die Zusammenfassende Dokumentation zum Bewertungsbeschluss zu Ticagrelor: Stand: 19. Juni 2012, S. 61ff.; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012; 17]. Auf das Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung eines Arzneimittels für das Anwendungsgebiet im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann daher nach den Feststellungen des G-BA im Ausnahmefall verzichtet werden. Ein solcher Ausnahmefall liegt hier vor. Nach eigenem Bekunden des G-BA trägt das Erfordernis der Zulassung in § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA dem Umstand Rechnung, dass der krankenversicherungsrechtliche Anspruch des Versicherten auf die Versorgung mit Arzneimitteln voraussetzt, dass das Arzneimittel	
	zweckmäßig ist und seine Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Da	
	dies dieselben Kriterien sind, die das Arzneimittelrecht für die Zulassung des Arzneimittels vorschreibt, indem es deren Erteilung	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	vom Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Medikaments abhängig macht (§ 21 Abs 2 AMG), kann daher bei Vorliegen der arzneimittelrechtlichen Zulassung davon ausgegangen werden, dass damit zugleich die Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung im Sinne des Krankenversicherungsrechts erfüllt sind. Ausweislich der Begründung des G-BA zu seinem Beschluss zu Ticagrelor soll das grundsätzliche Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung in § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA daher sicherstellen, dass der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erbracht worden ist [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012; 17].	
	Im Lichte dieser Betrachtung kann von dem grundsätzlichen Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung vorliegend ausnahmsweise abgewichen werden, da die vom G-BA mit dem grundsätzlichen Zulassungserfordernis verfolgte Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Glipizid gewährleistet ist, auch ohne eine aktuelle Zulassung in Deutschland. Das Präparat Glibenese® (Glipizid 5mg Tablette; Pfizer) war seit dem 01.08.1977 in Deutschland im Handel. Mit der Zulassungserteilung am 14.12.1984 im Rahmen der Nachzulassung gem. §105 Arzneimittelgesetz wurde die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Glipizid nachgewiesen. Am 08.10.2007 wurde	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	aus wirtschaftlichen Gründen vom Zulassungsinhaber auf die Zulassung von Glibenese® verzichtet; es bestand die theoretische Abverkaufsfrist bis zum 30.06.2010. Glipizid wurde mithin mehr als drei Jahrzehnte in Deutschland eingesetzt. Verträglichkeitsaspekte spielten für den Verzicht auf die Zulassung in Deutschland indessen keine Rolle. Dass Glipizid derzeit in Deutschland nicht zugelassen ist, ist daher nicht dem Umstand geschuldet, dass die mit dem Zulassungserfordernis bezweckte Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht mehr gewährleistet wird. Die vom G-BA mit dem grundsätzlichen Zulassungserfordernis bezweckte Gewährleistung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung kann daher für Glipizid nicht ernsthaft in Frage gestellt werden.	
	b) Grundlagen der Rechtsverordnung zur Nutzenbewertung	
	Die Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verstößt durch Ausgliederung von Glipizid aus der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe auch gegen § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV, der die Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller festlegt. Danach sind für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Dies hat der Verordnungsgeber auch in der amtlichen Begründung zu dieser	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Regelung noch einmal bekräftigt und darin festgestellt: "Für die erste Bewertung nach der Markteinführung wird regelmäßig nur gefordert, die Zulassungsstudie als Nachweis einzureichen." [Amtliche Begründung des BMG zum Verordnungsentwurf zu § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, 06.12.2010, S. 17; BMG, 2010; 18]. Damit setzt das BMG die Vorgaben des Gesetzgebers um, der seinerseits bereits im Gesetzgebungsentwurf klargestellt hat, dass für die Bewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind [BT-Drs. 17/2413, S. 21; Deutscher Bundestag, 2010; 19]. Dies ist auch sachgerecht und trägt dem Umstand Rechnung, dass schon aufgrund des frühen Zeitpunktes zu dem die Nachweise bei der Frühen Nutzenbewertung einzureichen sind, kaum mehr als die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudie vorhanden sind. Dementsprechend ist es gewissermaßen eine "Systemschuld" der Frühen Nutzenbewertung eine Ergebnissicherheit auf dem Niveau der Zulassungsstudie zu akzeptieren. Dies hat der Gesetzgeber durch die Wahl des Zeitpunktes, zu dem pharmazeutische Unternehmen ein Dossier einzureichen haben, vorgezeichnet [BMG, 2010; 20].	
	lassung von Komboglyze <sup>®</sup> das Design sowie die Ergebnisse der Studie D1680C00001 akzeptiert	
	Weder im europäischen öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	[EMA, 2011; 21]) noch in der deutschen Fachinformation für das Arzneimittel Komboglyze® [AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012; 22] findet sich eine Erwähnung, dass eine fehlende Zulassung in Deutschland als für die Erteilung der Zulassung oder die Bewertung der Evidenz als einschränkend oder limitierend anzusehen ist. Ganz im Gegensatz dazu werden die Studienergebnisse gewürdigt und in die abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einbezogen. Darüber hinaus wurde das Studiendesign vor der Durchführung mit der Zulassungsbehörde EMA abgestimmt.	
	d) Zulassungsstatus von Glipizid und Bedeutung für die Versorgung in anderen Ländern	
	Der Wirkstoff Glipizid besitzt eine Zulassung im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes. Diese ist zwar mittlerweile in Deutschland erloschen, Glipizid ist aber weltweit in vielen Ländern zugelassen – u.a. in den europäischen Staaten Dänemark, Frankreich, Italien, Schweden, Spanien, Vereinigtes Königreich sowie außereuropäisch in den USA.	
	Auch die EMA hat in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht zu Komboglyze <sup>®</sup> eine fehlende Zulassung von Glipizid in Deutschland nicht negativ erwähnt [EMA, 2011; 21].	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Neben der formal existenten Zulassung in anderen Ländern spielt Glipizid dort darüber hinaus auch eine wesentliche Rolle in der Versorgung: Glipizid ist in den oben genannten Ländern im Durchschnitt mit einem Marktanteil von etwa 9% unter den Sulfonylharnstoffen vertreten [Quelle: IMS Midas database, eigene Berechnung; IMS, 2013; 23]. In den USA spielt der Wirkstoff Glipizid eine besondere Rolle: Dort hatte Glipizid in den Jahren 2011 und 2012 einen stabilen Marktanteil von ca. 47%. In europäischen Märkten liegt der Marktanteil bei ca. 5,2% in Dänemark, 0,3% in Frankreich, 0,5% in Italien, 4,9% in Spanien, 37,2% in Schweden und 3,2% im Vereinigten Königreich.	
S.18	e) Verfügbare Entscheidungen des Gemeinsamen Bundes- ausschusses zur therapeutischen Vergleichbarkeit von Gli- pizid mit anderen Sulfonylharnstoffen	
Z. 26	IQWiG-Argumentation:	
	Die Eignung der Glipizidstudie ergibt sich auch nicht durch den Hinweis des pU auf die bestehende Festbetragsgruppe zu Sul- fonylharnstoffen. In der derzeitigen Fassung der Festbetragsliste (Stand 15.1.2013) ist Glipizid gar nicht gelistet.	
	Position von AZ/BMS:	
	Wie im Nutzendossier dargelegt, wurde der Wirkstoff Glimepirid mit	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Beschluss des G-BA vom 15.11.2005 in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, "Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp", zusammen mit dem Wirkstoff Glipizid sowie weiteren Wirkstoffen der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe eingruppiert. Das Institut bezieht sich bei seinem Hinweis auf die zum Zeitpunkt 15.1.2013 gültige Liste der Festbetragsarzneimittel in Deutschland. Diese Liste enthält die Festbeträge nach § 35a SGB V aller in Deutschland auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel – es ist daher sachlogisch, dass auf dieser Liste kein Glipizid-haltiges Fertigarzneimittel gelistet sein kann, da der Wirkstoff in Deutschland keine Zulassung mehr besitzt.	
	Relevant ist hier allein die Tatsache, dass die Bildung der Festbetragsgruppe unter Berücksichtigung von Glipizid erfolgt ist – dieser Beschluss ist aktuell in Kraft und in der Veröffentlichung der Liste der Festbetragsgruppen durch den GKV-Spitzenverband z.B. vom 01.01.2013 enthalten [GKV-Spitzenverband, 2013; 24]. Mit dieser Gruppenbildung hat der G-BA für Glipizid und Glimepirid eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit festgestellt. In seiner Presseinformation vom 16.11.2005 wird zudem dargelegt, dass mit diesem Beschluss patentgeschützte Arzneimittel in bereits existierende Festbetragsgruppen eingeordnet worden seien, die keine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, mit sich brächten.	
	Ausweislich der Tragenden Gründe zum Therapiehinweis zu	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S. 16 Z.14	Sitagliptin kam der G-BA auch nach Auslaufen der Zulassung 2007 noch im Sommer 2008 zu dem Ergebnis: "Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist…" [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2008; 25].	
	f) Evidenzlage von Glipizid im Vergleich zu den Sulfonylharn- stoffen Glibenclamid und Glimepirid	
	IQWiG Argumentation:	
	Die Studiengrundlage, die der pU zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid und Glimepirid heranzieht, ist unvollständig.	
	Position von AZ/BMS:	
	Die Rationale für die Begrenzung der Literaturrecherche auf die Jahre 1991 bis 2011 war die Überlegung, dass ältere Studien aufgrund der damals fehlenden Standards für die Studiendurchführung und den Studienbericht nur eingeschränkt verwendbar sind.	
	Die Leitlinien für Gute Klinische Praxis der Entwicklung von Arzneimitteln (GCP) wurden erst Anfang der 1990er Jahre entwickelt und allmählich umgesetzt. Im Jahr 1991 wurde in der Europäischen Union das Prinzip der guten klinischen Praxis durch die EGRichtlinie 91/507/EWG [Europäische Kommission, 1991; 26] vorge-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	schrieben.	
	Aufgrund der Anmerkungen durch das IQWiG hat AZ/BMS die systematische Literaturrecherche aktualisiert und erneut durchgeführt. Auch nach Aktualisierung der Recherche konnten keine relevanten Studien zu Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid und Glimepirid im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Metformin identifiziert werden [AMS, 2013; 27].	
S.16 Z. 35	Weitere Evidenz zu dieser Thematik können AZ/BMS jedoch mittels eines indirekten Vergleiches auf Basis der im Dossier vorhandenen Studie D1680C00001 und der neu vorgelegten Studie D1680L00002 darlegen (siehe folgender Abschnitt).	
	Wir verweisen zusätzlich auf die Darstellung der vergleichenden Evidenz zu den Sulfonylharnstoffen Glimepirid, Glibenclamid und Glipizid aus Modul 3A zu Komboglyze <sup>®</sup> auf S. 12ff.	
	IQWiG Argumentation:	
	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zur Vergleichbarkeit der Sulfonylharnstoffe sind nicht ohne Weiteres für Patienten in dem für die Bewertung relevanten, fortgeschrittenen Stadium interpretierbar. Dazu müsste zunächst die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die zulassungskonforme Patientenpopulation nachgewiesen werden.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Position von AZ/BMS:	
	Neben der bereits beschriebenen Argumentation wird im folgenden mittels einer systematischen Literaturrecherche und einem darauf basierenden indirekten Vergleich gezeigt, dass die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar sind und eine Verwendung der Studie im laufenden Bewertungsverfahren gerechtfertigt ist.	
	Ziel der folgenden Ausarbeitung [AMS, 2013; 28] war, die zur Verfügung stehende Evidenz zu Glipizid aus der Studie D1680C00001 indirekt mit den Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid zu vergleichen. Eine systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche sollte zunächst Studien im Anwendungsgebiet identifizieren, die einen Vergleich über den Brückenkomparator Metfomin+Saxagliptin im Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie mit Metformin ermöglichen.	
	Die bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche ergab über die zwei bekannter von BMS/AZ durchgeführter Studien D1680C00001 und D1680L00002] keine weiteren relevanten RCTs [Göke, B et al., 2010; 29; AstraZeneca, 2012; 2, clinical study report D1680L00002].	
	Für den Vergleich von Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid wurde auf Basis dieser Studien ein adjustierter indi-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	rekter Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+Saxagliptin durchgeführt (siehe folgende Abbildung).	
	Abbildung 1: Netzwerk für den indirekten Vergleich zwischen Glipizid und Glimepirid	
	Metformin+Glipizid  Adjustierter indirekter  Vergleich  Metformin+Glimepirid	
	Evidenz aus direktem Vergleich D1680C00001  Metformin+Saxagliptin  Evidenz aus direktem Vergleich D1680L00002	
	Es wurden die in dem Nutzendossier präspezifizierten Endpunkte für den indirekten Vergleich herangezogen:  • Ausmaß der Blutzuckerkontrolle  • Hungelukämien (nationtenberichtet und bestätigt)	
	<ul> <li>Hypoglykämien (patientenberichtet und bestätigt)</li> <li>Gewichtsveränderung</li> <li>Unerwünschte Ereignisse (Rate aller unerwünschten Ereignisse, aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, aller uner-</li> </ul>	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	wünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben) Beide Studien waren internationale, multizentrische, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte randomisierte Studien, die innerhalb der letzten 6 Jahre durchgeführt wurden. Daher orientierten sich beide Studien im Therapieschema an den gleichen Leitlinien zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Beide Studien verglichen Metformin+Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glipizid bzw. Glimepirid). Die beiden Sulfonylharnstoffe wurden in beiden Studien jeweils gemäß Fachinformation titriert.	
	Abgesehen vom Einschlusskriterium "Alter", stimmten die Ein- und Ausschlusskriterien in beiden Studien überein. Da in der Studie D1680L00002 nur Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen wurden, wurden in dieser Analyse nur die Patienten ≥65 Jahre der Studie D1680C00001 berücksichtigt. Somit konnte der indirekte Vergleich mit einer vergleichbaren Patientenpopulation durchgeführt werden.	
	Die betrachteten Endpunkte sind in beiden Studien in ihren Operationalisierungen valide und vergleichbar, daher haben die Resultate des indirekten Vergleiches eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt.  Tabelle 6: Ergebnisse des indirekten Vergleichs (I)	

te,	Stellun	gnahme	e mit Begrür	ndung sowie	vorgesch	Ergebnis nach Prüfung	
е				t vorgeschla en" gekennze		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls I	Literatur	stellen zitie	ert werden.	müssen (	diese eindeutig be	
				/olltext beige		•	
	Endpunkt	Studie	Arzneimittel N / Mittelwert / SE	Brückenkomparator N / Mittelwert / SE	MWD / RD (SE) [95%-KI]	Indirekte Vergleich Met+Glipizid versus	
		D1680C00001	Metformin+Glipizid	Metformin+Saxaglipfin	-0,20 (0,110)	Met+Glimepirid	
		52 Wochen	112 -0,84 0,077	105 -0,64 0,079	[-0,41;0,02]	MWD [95%-KI]	
	HbAlc	D1680L00002	Metformin+Glimepind		-0,20 (0,051)	0,00% [-0,24;0,24]	
		52 Wochen D1680C00001	345 -0,64 0,036 Metformin+Glipizid	353 -0,44 0,036  Metformin+Saxaglipfin	[-0,30;0,10]		
	Patienten- berichtete	52 Wochen	113 45 (39,8)	-	0,38 (0,0479) [0,29;0,47]	RD [95%-KI]	
	Hypoglykä mien	D1680L00002	Metformin+Glimepind	Metformin+Saxaglipfin		0,09 [-0,02;0,20]	
		52 Wochen	359 125 (34,8)	359 21 (5,8)	0,29 (0,0280) [0,23;0,34]		
		D1680C00001	Metformin+Glipizid	Metformin+Saxagliptin			
	Bestätigte Hypoglykä	52 Wochen	113 15 (13,3)	106 0 (0,0)	0,13 (0,0328) [0,07;0,20]	RD [95%-KI]	
	mien	D1680L00002	Metformin+Glimepind	Metformin+Saxagliptin		0,00 [-0,08;0,07]	
		52 Wochen	359 51 (14,2)	359 3 (0,8)	0,13 (0,0190) [0,10;0,17]		
		D1680C00001	Metformin+Glipizid	Metformin+Saxagliptin			
	Gewichtsve	52 Wochen	112 0,69 0,338	105 -1,42 0,349	2,11(0,485) [1,16;3,06]	MWD [95%-KI]	
	rändening	D1680L00002	Metformin+Glimepind	Metformin+Saxagliptin		0,32 kg [-0,84;1,48]	
		52 Wochen	349 0.98 0,239	356 -0,81 0,239	1,79 (0,3380) [1,13;2,45]		
		D1680C00001	Metformin+Glipizid	Metformin+Saxagliptin	[-]]]]		
	Gesamt-	52 Wochen	113 84 (74,3)	106 68 (64,2)	0,10 (0,0621) [-0,02;0,22]	RD [95%-KI]	
	rate UE	D1680L00002	Metformin+Glimepind	Metformin+Saxagliptin		0,10 [-0,04;0,24]	
		52 Wochen	359 213 (59,3)	359 213 (59,3)	0,00 (0,0367) [-0,07;0,07]		

eite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung										Ergebnis nach Prüfung
eile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.									(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.										
	Endpunkt	Studie		Arzneimi Mittelwe			enkompar fittelwert /		MWD / RD (SE) [95%-KI]	Indirekte Vergleich Mett:Glipizid versus Mett:Glimepizid	
		D1680C00001	Metfor	rmin+G	lipizid	Metfor	min+Saxag	liptin			
		52 Wochen	113	19	(16,8)	106	13 (	12,3)	0,05 (0,0475) [-0,05;0,14]	RD [95%-KI]	
	SAE	D1680L00002	Metfor	rmin+G	limepirid	Metfor	min+Saxag	liptin		0,08 [-0,02;0,18]	
		52 Wochen	359	32	(8,9)	359	41 (	11,4)	-0,03 (0,0225) [-0,07;0,02]		
		D1680C00001	Metfor	rmin+G	lipizid	Metfor	min+Saxag	liptin			
	Studien- abbruch	52 Wochen	113	10	(8,8)	106	5	(4,7)	0,04 (0,0337) [-0,02;0,11]	RD [95%-KI]	
	aufgrund UE	D1680L00002	Metfor	min+G	limepind	Metfor	min+Saxag	liptin		0,06 [-0,02;0,13]	
	C.E.	52 Wochen	359	11	(3,1)	359	16	(4,5)	-0,01 (0,0142)		
	Für alle betrachteten Endpunkte konnten anhand des indirekten Vergleiches keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen Glimepirid und Glipizid gezeigt werden. Dieses Ergebnis kann als Hinweis gewertet werden, dass die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichsar sind und eine Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Ausgliederung von Glipizid aus der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe nicht										

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Komboglyze <sup>®</sup> ist zusätzlich zu Glibenclamid und Glimepirid auch der des Wirkstoff Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen und für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie D1680C00001, die im Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens ausführlich dargestellt wurden, zu berücksichtigen.	
	2. Definition einer Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nur eingeschränkt geeignet ist – zur Evidenzsituation für Sulfonylharnstoffe	Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als
	IQWiG Argumentation:	zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem
S.19	Aus Sicht des pU gibt es eine Patientenpopulation, die für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA	werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Un-
Z.4	(Metformin + Sulfonylharnstoff) nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation nennt der pU zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin und DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die fehlende Eignung für Sulfonylharnstoffe sieht der pU hauptsächlich aufgrund	ternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S. 19	eines möglichen Auftretens von Hypoglykämien und benennt hierzu mehrere Risikofaktoren, z.B. höheres Lebensalter und kardiovas- kuläre Vorerkrankungen.	Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Saxagliptin/Metformin vs. DPP-4-Inhibitoren/ Metformin als alternative Vergleichetherapie werden heit der Rougettung von Counciliatie in der
Z. 11	Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid gibt es für die vom pU aufgeführten Patientengruppen keine Gegenanzeigen. Für das höhere Alter wird darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll; dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind.	gleichstherapie werden bei der Bewertung von Saxagliptin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.
	Position von AZ/BMS:	
	Die Feststellung, dass es gemäß Fachinformation von Glibenclamid keinerlei Gegenanzeigen für den Einsatz bei Patienten im höheren Lebensalter oder mit entsprechenden Komorbiditäten gäbe, und dass ferner keine prospektiv-randomisierten Studien das besondere Risiko einer Sulfonylharnstoff-Therapie im höheren Lebensalter belegen, ist generell richtig.	
	Unseres Erachtens bedeutet allerdings eine "Nichteignung" einer Sulfonylharnstoff-Therapie nicht die ausschließliche Berücksichtigung der Gegenanzeigen einer Substanz, sondern schließt ebenfalls die Aspekte der Unverträglichkeit und Vorsichtsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen ein. So führt die Fachinformation	

tellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung alls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. alls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig beannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. alls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- annt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
annt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
atan A.A. dia a. Estatanan watan basan dan Mandalawa isa wali Man	
chtsmaßnahmen für die Anwendung mit Glibenclamid auf.	
arüber hinaus berücksichtigt eine Ableitung einer für eine SU Thepie nicht geeignete Patientenpopulation ausschließlich aus den ulassungsdaten nicht alle relevanten Aspekte. Es ist zu beachten, ass die Patientenversorgung in der alltäglichen Patientenversorung weitere Faktoren, wie z.B. Lebenssituation des Patienten oder atientenwunsch eine wichtige Rolle spielen. Die Erfahrungen aus em klinischen Praxisalltag sollten hier mitberücksichtigt werden.	Gemäß Fachinformation des Sulfonylharnstoffes Glibenclamid gibt es für die vom pharmazeutischen Unternehmer aufgeführten Patientengruppen keine Gegenzeigen; hier wird für Patienten im höheren Alter lediglich darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll. Dies bedeutet allerdings nicht, dass Sulfonylharnstoffe nicht für ältere Patienten geeignet sind.
Is häufige unerwünschte Wirkungen werden für Sulfonylharnstoffe ypoglykämien und Gewichtszunahmen aufgeführt [z.B. achinformation Glibenclamid; Stada, 2010; 30]. Die Vermeidung en Symptomen der Erkrankung einschließlich der Vermeidung von ebenwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien) ist nes der durch die AKdÄ definierten Therapieziele für Typ-2-iabetes. Insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem ypoglykämierisiko und Patienten bei denen die durch ulfonylharnstoffe verursachte Gewichtszunahme vermieden erden soll, sind DPP-4-Inhibitoren eine Therapiealternative. emäß §5 Abs. 7 der Arzneimitteln-Nutzenverordnung, stellt die erringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen darüber naus einen Zusatznutzen dar. Der G-BA hat in seinem zur nhörung gestellten Entwurf des Therapiehinweises zu den	
ch ariapiculassunitati em ls per ls	er 4.4 diese Faktoren unter besondere Warnhinweise und Vortsmaßnahmen für die Anwendung mit Glibenclamid auf.  über hinaus berücksichtigt eine Ableitung einer für eine SU Thee nicht geeignete Patientenpopulation ausschließlich aus den assungsdaten nicht alle relevanten Aspekte. Es ist zu beachten, is die Patientenversorgung in der alltäglichen Patientenversorgung weitere Faktoren, wie z.B. Lebenssituation des Patienten oder entenwunsch eine wichtige Rolle spielen. Die Erfahrungen aus in klinischen Praxisalltag sollten hier mitberücksichtigt werden. häufige unerwünschte Wirkungen werden für Sulfonylharnstoffe oglykämien und Gewichtszunahmen aufgeführt [z.B. hinformation Glibenclamid; Stada, 2010; 30]. Die Vermeidung Symptomen der Erkrankung einschließlich der Vermeidung von benwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien) ist es der durch die AKdÄ definierten Therapieziele für Typ-2-betes. Insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem oglykämierisiko und Patienten bei denen die durch onylharnstoffe verursachte Gewichtszunahme vermieden den soll, sind DPP-4-Inhibitoren eine Therapiealternative. mäß §5 Abs. 7 der Arzneimitteln-Nutzenverordnung, stellt die ringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen darüber aus einen Zusatznutzen dar. Der G-BA hat in seinem zur

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	diesen Vorteil der DPP-4-Inhibitoren hinsichtlich geringerer Hypoglykämieraten im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen, insbesondere bei hypoglykämiegefährdeten Patienten, anerkannt.	
	Ein Einsatz von Sulfonylharnstoffen in nicht geeigneten Patientengruppen kann trotz des bestimmungsgemäßen Einsatzes risikoreich sein. Gerade vor dem Hintergrund der Gefahr einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion, z.B. im Rahmen von Dehydrierung, etc., zeigen sich bei älteren Menschen im klinischen Alltag oftmals protrahiert verlaufende Hypoglykämien unter Sulfonylharnstofftherapie. Oft ist auch die Wahrnehmung einer Hypoglykämie und ihrer Warnsymptome eingeschränkt, gleichzeitig aber das Hypoglykämierisiko bei Vorliegen multipler Risikofaktoren wie Komorbiditäten und Co-Medikation sowie schlechterem Diabetes-Selbstmanagement erhöht [Lecomte, P, 2005; 32].	
	Hypoglykämien unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen können auch ungünstige kardiovaskuläre Auswirkungen haben. Die Studien ACCORD, ADVANCE und VADT haben gezeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die schwere Hypoglykämien erleiden, neben der akuten Bewusstseinsstörung und ihrem erhöhten Risiko einer erhöhten Gesamtmortalität auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen [Skyler, JS et al., 2009; 33; Bonds, DE et al., 2010; 34; Zoungas, S et al., 2010; 35]. So konnte gezeigt werden, dass es während einer akuten Hypoglykämie zu Veränderungen im EKG kommt. Es wurden sowohl ischämische Veränderungen wie	In den Studien ACCORD, ADVANCE und VADT erfolgte kein Vergleich von Sulfonylharnstoffen gegenüber DPP4-Inhibitoren.  Darüber hinaus liegen zu DPP4-Inhibitoren bisher noch keine Ergebnisse aus hochwertigen Langzeitstudien vor, welche eine erhöhtes oder verringertes kardiovaskuläres Risiko ausschließen oder bestätigen können.  Die zitierte Metaanalyse von Monami 2012 schließt keine Langzeitstudien ein, die darauf ausgerichtet waren kardiovaskuläre Ereig-

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	auch eine proarrythmogene Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet [Kubiak, T et al., 2010; 36; Lindström, T et al., 1992; 37; Marques, JLB et al., 1997; 38]. Zusammengenommen erscheint es deshalb angeraten, gerade bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie auch bereits bekannter kardiovaskulärer Erkrankung den Einsatz von SUs kritisch zu erwägen [Singh, S et al., 2013; 39]. Neben der Deutschen Diabetes Gesellschaft [Matthaei, S et al., 2009; 40] ist auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA dieser Meinung, die die Datenlage als ausreichend einschätzt, um einen Warnhinweis in Bezug auf z.B. Glimepirid in der entsprechenden Fachinformation auszusprechen. Der Patient sollte vor einer Behandlung über das erhöhte Risiko und die Therapiealternativen informiert werden. Diese Warnung lässt sich, nach Ansicht der FDA auf die gesamte Substanzgruppe der SUs ausdehnen [Fachinformation Amaryl®, Sanofi-Aventis, 2011; 41]. Dagegen zeigte eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse, dass DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo bzw. anderen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen zu einer signifikanten relativen Risikoreduktion für Herzinfarkt um 36% sowie für die Gesamtmortalität um 40% führten [Monami, M et al., 2013; 42]. Im Rahmen der prospektiven SAVOR Studie wird zurzeit der Einfluss von Saxagliptin auf die kardiovaskuläre Risikoreduktion untersucht [Scirica, BM et al., 2011; 16].	nisse zu evaluieren.  Im Gegensatz hierzu ergeben sich aus randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien, in denen die heute verfügbaren Sulfonylharnstoffe im Rahmen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie eingesetzt worden sind, keine Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe generell das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (ADVANCE, UKPDS). In diesen Studien wurde unter einer Sulfonylharnstoff basierten Therapie ein verringertes Risiko für mikrovaskuläre Folgekomplikationen des Diabetes mellitus gefunden. Entsprechende Daten liegen für Saxagliptin noch nicht vor. Aus überwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien, bei denen grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist, ergeben sich uneinheitliche Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Es finden sich ebenso große Beobachtungsstudien, die ein solches Risiko nicht bestätigen z.B. Kahler et al. Impact of Oral Antihyperglycemic Therapy on All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes in the Veterans Health Administration Diabetes Care 30:1689–1693, 2007.  Darüber hinaus wird nicht bestritten, dass schwere Hypoglykämien (bestätigte, symptomatische) grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen sind.
	Generell ist es wichtig, Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	für Hypoglykämien frühzeitig zu identifizieren und die Therapie dementsprechend auszuwählen.	
	Darüber hinaus spielen in der Anwendung von Sulfonylharnstoffen in der Praxis auch Unverträglichkeiten eine Rolle, die das Institut in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Diese sind insbesondere bei den oben aufgeführten Patientenpopulationen von enormer Relevanz.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Patientenpopulationen, für die ein Sulfonylharnstoff als Therapieoption nicht geeignet ist, sind im Bewertungsverfahren anzuerkennen. Für diese Patienten eignen sich die placebokontrollierten Studien (D1680C00006 und CV181014) und die entsprechenden Ergebnisse um den Nutzen in diesen Patienten darzustellen. Wir verweisen auf die im Nutzendossier zu Komboglyze <sup>®</sup> dargestellte Populationsgröße (392.916 Patienten).	
	3. Design der Studie CV181057 (Kombinationstherapie mit Insulin) und Eignung für die Nutzenbewertung	Der G-BA erachtet die Studie CV181057 als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist zum einen in der Tatsache
	Die Studie CV181057 im Anwendungsgebiet der Kombination mit Insulin ist grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzen geeignet, da  • sie als Zulassungsstudie laut Rechtsverordnung des BMG	begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehand- lung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverän- dert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis bei- behalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S. 26 Z.23 S. 27	<ul> <li>im Sinne der besten verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen ist,</li> <li>das Studiendesign mit der EMA im Vorfeld abgestimmt, genehmigt und zu einer Zulassung geführt hat,</li> <li>die vorgelegte Studie im Einklang mit der Therapiepraxis im Anwendungsgebiet steht.</li> <li>IQWiG Argumentation:</li> <li>Die Studie CV 181057 ist aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin zu treffen. Aufgrund der Vorgaben, die Therapie mit Insulin während der ersten 24 Wochen konstant zu halten, sind keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens möglich.</li> </ul>	Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien <sup>15</sup> üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.
Z.9	Die zweite Behandlungsphase (28 Wochen) wäre grundsätzlich für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet, da die Patienten die Insulindosierung und den Insulintyp patientenindividuell verändern	

\_

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Therapieplanung Diabetes mellitus Typ 2.Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S.27 Z.20	durften. 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, ist jedoch unklar.	Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der
	Position von AZ/BMS: a) Zu den Grundlagen der Arzneimittel-Nutzenverordnung	Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Inter-
	Ähnlich wie schon im Fall der Studie D1680C00001 ist die Nichtberücksichtigung der Studie CV181057 im Indikationsgebiet der Kombinationstherapie mit Insulin unzulässig. Dieses Vorgehen steht im wiederum Konflikt mit § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV [BMG, 2010; 20], die die Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller festlegt. Danach sind für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen, weil schon aufgrund des frühen Zeitpunktes zu dem die Nachweise bei der Frühen Nutzenbewertung einzureichen sind, kaum mehr als die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudien vorhanden sind (vgl. hierzu ausführlich oben). Die Ablehnung der Ergebnisse verstößt daher gegen die in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sowie der Gesetzesbegründung festgelegten Vorgaben für den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller. Dies gilt umso mehr, als das Institut die	ventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten -keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Insgesamt kann damit die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatnutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Zulassungsstudie aufgrund eines Designs ausschließt, das von der Zulassungsbehörde für die Zulassungsstudie gerade vorgeschrieben ist. So berücksichtigt das Institut die Zulassungsstudie allein deshalb nicht, weil in der Studie die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war. Dies setzt die EMA ausweislich ihrer Guidelines aber gerade für den Nachweis im Rahmen der Zulassungsstudie bei Kombinationen mit Insulin voraus [EMA, 2012; 3]:	der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität),) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie).
	"For appropriate evaluation of both safety and efficacy of the test compound in combination with insulin, the test agent should be added in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on a reasonable dose of insulin as single therapy or in combination with another glucose-lowering agent, typically metformin or both, if stratified. Treatment groups should be balanced with respect to insulin regimens (e.g. basal only vs. basal-bolus regimen). In order to support a general claim "combination therapy with insulin", the study population should represent a wide range of BMI and include a substantial percentage of patients with long diabetes duration (e.g. ≥ 10 year) and elderly patients to adequately reflect the whole target population. After an insulin metformin dose-stabilisation period of preferably 8 weeks, eligible patients should be randomized to receiving either the test drug or placebo for at least a total of 26 weeks. Background treat-	Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf nicht ausgerichtet war. Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	ments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia). Rescue criteria should be predefined to ensure that patients will not sustain prolonged periods of poor glycaemic control."	Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).
	Die Nichtberücksichtigung der Zulassungsstudie und zugleich eines Nachweises der höchsten Evidenz steht in Konflikt mit § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV und den vom Gesetzgeber festgelegten Vorgaben für den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller. Ebenfalls würde dies im Widerspruch zu den Vorgaben der EMA-Guidelines stehen, die die internationalen Standards widerspiegeln und auf die das IQWiG bezüglich der Nachweise für die Arzneimittelbewertung an anderen Stellen zurückgreift, wie beispielsweise für	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen den G-BA eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den

0-:1-	Otallan and have said Daniella de la constant annual de la constan	Fanalacia a a la Dallifana
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	die Mindestdauer von Studien [IQWiG, 2011; 43].  Unter diesem, von der EMA vorgegebenen Design, wurde in der gesamter Studienpopulation der Studie CV181057 nach 24 Wochen eine durchschnittliche HbA1c Senkung von -0,73% in der Testgruppe (Saxagliptin+Insulin±Metformin) und -0,32% in der Kontrollgruppe (Placebo+Insulin±Metformin). Die Differenz der mittleren HbA1c-Senkung (primärer Endpunkt) zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant (p=<0,0001). Dieses Bild zeigte sich ebenfalls in der Subgruppe der Patienten welche Insulin+Metformin erhalten haben. Mittlere HbA1c Senkung von -0,79% in der Saxagliptin+Insulin+Metformin-Gruppe und -0,38% in der Placebo+Insulin+Metformin-Gruppe (MWD [95%KI]: -0,41% [-0,62; -0,20]. Diese HbA1c-Senkung wurde unter Einsparung von Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne signifikante Gewichtzunahme erreicht.	des G-BA in dem durch § 33a 3GB V dennierten bereich beginnt.
	b) Übertragbarkeit des Studiendesigns auf die Therapiepraxis im Anwendungsgebiet	
	Patienten mit einem Typ-2-Diabetes, deren Blutzucker trotz hoher Insulindosen (>50 IE täglich in der Studie) immer noch nicht ausreichend eingestellt ist, stellen für den behandelnden Arzt häufig ein therapeutisches Problem dar, welches sich nicht nur durch eine Insulindosiserhöhung oder einen Wechsel des Insulintyps lösen	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	lässt. Es handelt sich in der Regel um Patienten mit einem langen Leidensweg (Typ-2-Diabetes > 12 Jahre in der Studie CV181057), die beim Versuch eine Lebensstiländerung durchzuführen begleitet wurden und deren Therapie seit der Diagnosestellung mehrfach umgestellt wurde. Die Addition von Komboglyze ermöglicht bei diesen Patienten eine Verbesserung der Blutzuckerwerte mit einer gleichzeitigen Reduzierung der Insulindosis. Die Studie CV181057 wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Effekt einer Addition von Saxagliptin zu der bestehenden Therapie Insulin+Metformin zu zeigen.	
	In der Studie erhielten Patienten, welche schon seit einiger Zeit mit Insulin + Metformin vorbehandelt und immer noch nicht ausreichend therapiert waren, zusätzlich Saxagliptin oder verblieben auf ihrer Vortherapie. Adjustierungen der Insulintherapie während der ersten 24 Studienwochen waren nicht verboten, sondern erfolgten nach einem strukturierten Vorgehen, das sowohl die Erfordernisse der Patienten als auch die Generierung belastbarer Evidenz gemäß den EMA-Vorgaben berücksichtigt.	
	Auch während der ersten 24-wöchigen Behandlungsperiode erlaubte das Studiendesign eine Anpassung der Insulindosis durch den Patienten an seinen individuellen Bedarf. In der Studie war eine Überschreitung der Ausgangsinsulin-Dosis von <20% erlaubt. Bei einer mittleren Ausgangsinsulin-Dosis von 55,3 Insulineinheiten sind dies rund 11 Insulineinheiten (IE).	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Während der ersten 24 Wochen wurden Änderungen der Insulindosis in der Insulin+Metformin-Vergleichsgruppe häufiger vorgenommen und resultierten in einer signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen Insulin-Dosis um 5,32 Einheiten (95 % CI: 3,53 – 7,10). Dies entspricht etwa 10% der mittleren Ausgangsdosis. Im weiteren Verlauf der Studie wurde bis zur Woche 52 die mittlere Insulin-Dosis im Vergleichsarm nur um weitere 1,35 IE erhöht, sodass die mittlere Insulindosis zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Therapiebeginn im Vergleich zum Studienanfang 6,67 IE höher war (95 % CI: 4.34, 6.99) als zum Studienanfang.	
	In der Studie wurde die täglich benötigte Insulindosis von den Patienten in ein Tagebuch notiert, auf dessen Basis eine Berechnung der durchschnittlichen Insulin-Tagesdosis seit dem letzten Studienbesuch erfolgte. Die in der Studie angewandte Insulintherapie spiegelt die therapeutische Realität wider. Die Patienten mit Änderungen der Insulindosis verblieben in der Studie und wurden in den Analysen im Nutzendossier explizit berücksichtigt. Sowohl die erste 24-wöchige als auch die zweite Studienphase sind deshalb zur Ableitung eines Zusatznutzens für das betrachtete Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich geeignet.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anerkennung des Designs der Studie CV181057 und eines gerin-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	gen Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin, begründet in einer signifikanten HbA1c-Senkung unter Einsparung von Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne signifikante Gewichtzunahme.	
	4. Validität und Bedeutung des Endpunkts Gewicht bzw. therapiebedingter Gewichtszunahme in der Indikation Typ-2-Diabetes	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AMNutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide be-
	<ul> <li>Die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ist ein Patienten relevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte:         <ul> <li>Gängige Leitlinien (z.B. NVL) definieren die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als wichtiges Therapieziel</li> <li>Die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche belegen, dass Patienten klare Präferenzen für eine Therapie ohne Gewichtserhöhung haben (= direkte Patientenrelevanz)</li> <li>Das IQWiG selbst im Rahmen der Bewertung des Wirkstoffs Exenatide und der Glitazone die Gewichtszunahme als Patienten relevanten Endpunkt identifiziert hat</li> <li>Ein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität wahrscheinlich ist</li> </ul> </li> </ul>	legt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	IQWiG Argumentation:	
S.20 Z.29 S.20	Mit Ausnahme der Endpunkte Gewichtsveränderung, Therapiezu- friedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämi- scher Kontrolle sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Der pU stuft Ge- wichtsveränderungen unter antidiabetischer Behandlung als uner- wünschtes Ereignis ein und betrachtet sie als patientenrelevanten Endpunkt.	
Z.33	Die blutzuckersenkende Behandlung kann jedoch per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten Einfluss auf den Gewichtsverlauf haben, da bei Blutzuckerwerten oberhalb der sogenannten Nierenschwelle Glukose über die Niere ausgeschieden wird, was mit einem Energieverlust verbunden ist. Gewichtsveränderungen bilden daher den Nutzen oder Schaden der blutzuckersenkenden Behandlung nicht ab.	
	Position AZ/BMS:  a) Zur Bedeutung einer Gewichtsabnahme bzw. Vermeidung einer Gewichtszunahme:	
	Eine Gewichtszunahme wird bei Typ-2-Diabetikern in der Literatur allgemein als unerwünscht angesehen und ist eine bekannte Nebenwirkung der Sulfonylharnstofftherapie. Die gängigen Diabetes-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Leitlinien stufen eine Gewichtszunahme ebenfalls als nicht erstrebenswert ein und sehen sie als patientenrelevant an.	
	So führen die Entwurfsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie "Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes" [BÄK et al., 2012; 44] und die evidenzbasierte Leitlinie der DDG "Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2" aus [Matthaei, S et al., 2009; 40], dass ein HbA1c nahe 6,5 % nur dann angestrebt werden sollte, wenn "Hypoglykämien, insbesondere schwere weitgehend vermieden werden" und "der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht". Als Evidenz wird hierbei in der DDG-Leitlinie auf die Ergebnisse der ACCORD- und ADVANCE-Studien verwiesen [The ADVANCE Collaborative Group, 2008; 45; The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008; 46].	
	Der gewichtsbeeinflussende Effekt der renalen Glukoseausscheidung oberhalb der Nierenschwelle kann ausschließlich für die Gewichtsentwicklung im Rahmen der medikamentösen antidiabetischen Therapie mit der neuen Substanzklasse der SGLT-2-Hemmer relevant sein. Diese hemmen die Rückresorption der bereits filtrierten Glukose und bedingen damit eine verstärkte Glukoseausscheidung über den Urin.	
	Wenn zur Gewichtsreduktion die Ausscheidung von Glukose über den Urin genutzt werden sollte, wie das Institut dies in seiner Dos-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	sierbewertung ausführt, dann würde dies bedeuten, dass therapeutische Glukosewerte über der Nierenschwelle erreicht werden müssten. Da diese erst bei deutlich erhöhten Blutglukose-Werten (>180 mg/dl) erreicht werden, wäre die therapeutische Konsequenz, keine Glukose-senkenden Maßnahmen vorzunehmen, damit möglichst viel Glukose über die Niere ausgeschieden und damit ein Energieverlust erreicht werden kann. Dies lässt sich sicherlich nicht mit dem anerkannt notwendigen Ziel der Vermeidung einer dauerhaft hyperglykämischen Stoffwechsellage bei Typ 2 Diabetikern in Einklang bringen.	
	Die Patienten, die im Rahmen der vorgelegten direkt vergleichenden Studie Saxagliptin vs. Glipizid antihyperglykämisch behandelt wurden, erreichten in der Regel keine Blutzuckerwerte oberhalb der Nierenschwelle oder erreichen diese allenfalls nur für sehr kurze Zeit. Der Gewichtseffekt der renalen Glukoseausscheidung ist in dieser Population also vernachlässigbar klein und in den jeweiligen Behandlungsgruppen vergleichbar (kein klinisch relevanter Unterschied der Blutzuckereinstellung gemessen am HbA1c). Da die renale Glukoseausscheidung Unterschiede in der Gewichtsentwicklung der beiden Behandlungsgruppen nicht erklären kann, ist von unterschiedlichen substanzspezifischen Effekten von Saxagliptin bzw. Glipizid auf das Körpergewicht auszugehen.	
	Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen [z.B Fachinforma-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	tion Glibenclamid; Stada, 2010; 30], welche nach dem aktuellen Stand der Forschung auch als patientenrelevant angesehen wird. So wird im aktuellen Entwurf der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapieplanung bei Typ -2-Diabetes ausgeführt: "Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen () signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien" [BÄK et al., 2012; 44]. Auch die Risikostruktur-Ausgleichsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit beschreibt in den Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) für Diabetes mellitus Typ 2, dass übergewichtige Diabetiker nicht auf den Sulfonylharnstoff Glibenclamid eingestellt werden sollen. Dort werden Gewichtsreduktion und eine Steigerung der körperlichen Aktivität neben Tabakentzug und Blutzuckerselbstkontrolle als relevante Therapieinterventionen aufgezählt. Die Patienten sollen motiviert werden, positives Bewegungsverhalten eigenverantwortlich und nachhaltig in ihren Lebensstil zu integrieren [BMG, 2009; 47]. Diese Bemühungen	
	werden durch die unerwünschte Arzneimittelwirkung verschiedener blutzuckersenkender Medikamente, die eine Gewichtszunahme bedingen, konterkariert und dies führt in vielen Fällen zu einer allgemeinen Frustration der Patienten, welche die Akzeptanz der Therapie deutlich verschlechtert.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Das Institut zitiert in seiner Begründung weiterhin eine Beobachtungsstudie, die eine höhere Mortalität von normalgewichtigen Diabetiker (BMI < 25) im Vergleich zu leicht übergewichtigen Diabetikern (BMI 25-30) beschrieb. Damit wird die Frage nach der unter Umständen sogar schädlichen Auswirkung einer Gewichtsreduktion auf ein Normalgewicht gestellt. Zunächst ist zu erwähnen, dass diese zitierte Studie den Qualitätskriterien einer prospektiv randomisierten Interventionsstudie nicht entspricht. Ferner muss bemerkt werden, dass die in den Saxagliptin + Metformin Studien untersuchten Patienten sich mit einem mittleren BMI von über 30 kg/m² bereits deutlich oberhalb dieses BMI-Bereiches befanden und somit selbst auf der Basis der zitierten Studie von einer Gewichtsreduktion, bzw. fehlenden Gewichtszunahme profitieren sollten. Auch in der klinischen Praxis präsentiert sich der Großteil der Patienten mit Typ 2 Diabetes mit BMI-Werten oberhalb von 30 kg/m². Die Mortalitätsunterschiede in den beiden Populationen, normalgewichtige Diabetikern (BMI < 25) im Vergleich zu leicht übergewichtigen Diabetikern (BMI 25-30) werden, wie auch die Autoren in der Diskussion ihrer Ergebnisse ausführen, durch die unterschiedlichen Pathomechanismen des Typ-2-Diabetes bei Normal- und Übergewichtigen erklärt und sind somit nicht in direkter Korrelation mit dem Körpergewicht zu sehen.	
	Für den interessierenden Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Mortalität liegt weitere Evidenz vor, die einen Zusammenhang	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	sehen:	
	Eine große epidemiologische Studie aus Schottland zeigte, dass eine BMI-Zunahme ausgehend von einem Wert von 30 kg/m² mit höherer Mortalität assoziiert ist (U-förmige Mortalitätskurve bei Typ-2-Diabetikern) [Logue, J et al., 2012; 48]. Bei solch einer Population Übergewichtiger ist die Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme (wie z.B. aufgrund einer Sulfonylharnstofftherapie) patientenrelevant. Eine Interventionsstudie zum Einfluss einer Gewichtsreduktion auf Mortalität und Morbidität beim Typ-2-Diabetes "Swedish Obesity Study", belegte eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte nach bariatrischer Chirurgie zur Gewichtsreduktion [Sjöström, L, 2012; 49]. In einer retrospektiven Studie zeigten übergewichtige Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes, die im ersten Jahr der Diabetesbehandlung 10 kg Körpergewicht verloren hatten, eine um 4 Jahre erhöhte Lebenserwartung [Lean, ME, 1990; 50]. In einer weiteren Studie an übergewichtigen US-Nichtraucherinnen zwischen 40 und 64 Jahren konnte die mit dem Diabetes assoziierte Mortalität durch Gewichtsreduktion um 30-40% gesenkt werden [Williamson, DF et al., 1995; 51].	
	Die nationalen Versorgungsleitlinien benennen Therapieziele in Bezug auf das Körpergewicht. So liegt die angestrebte Gewichtsreduktion bei Patienten mit einem BMI von 27-35 kg/m² bei 5%, bei sehr stark übergewichtigen Patienten mit einem BMI von BMI >35 kg/m² bei 10%. Insofern kann bei der Mehrzahl der Diabetiker nicht	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	von einer drastischen Reduktion auf Normalgewicht ausgegangen werden.	
	Darüber hinaus sei darauf verwiesen, dass das IQWiG in früheren Nutzenbewertungen selbst für unerwünschte Arzneimittelwirkungen Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt verwendet hat: "Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft" [IQWiG-Projekt A05-05A: Nutzenbewertung Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; IQWiG, 2009; 52]; "Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme." [IQWiG-Projekt A05-23: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide; IQWiG, 2007; 53]. Gemäß §5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenverordnung, stellt die Verringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen, wie die Vermeidung einer Gewichtszunahme oder eine Gewichtsabnahme, einen Zusatznutzen dar [BMG, 2010; 20].	
	b) Zur Patientenpräferenz von Gewichtsveränderungen	
	Um die Patientenrelevanz des Körpergewichts zu untersuchen, haben AZ/BMS eine systematische Literaturrecherche in Embase mit den Suchwörtern [(diabetes/exp OR diabetes) AND (weight/exp	

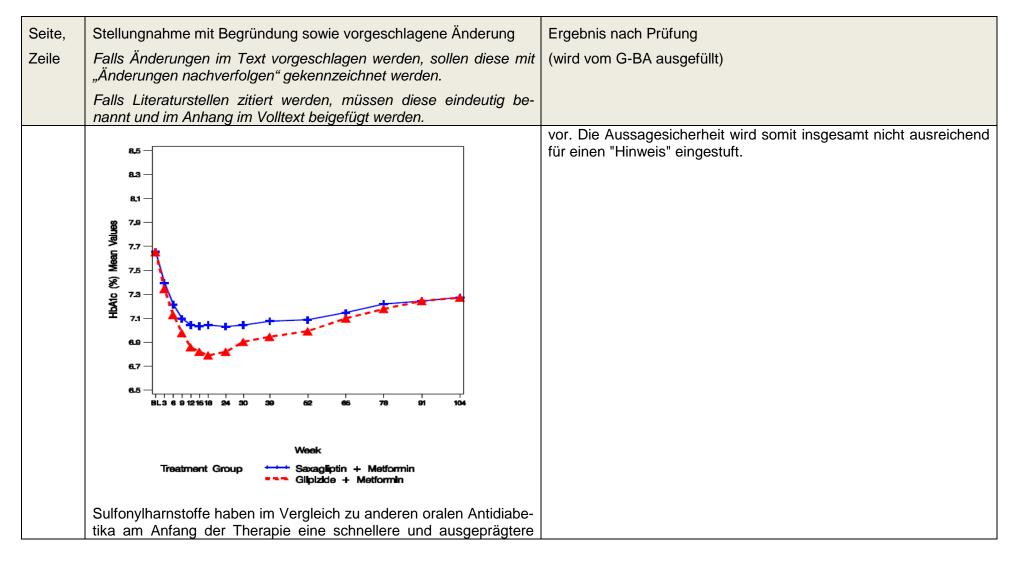
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	OR weight) AND (patient/exp OR patient) AND preference)] durch-geführt. Die Recherche ergab 258 Treffer. Nach Entfernung von Doubletten und Sichtung von Titeln und Abstracts blieben 18 Treffer übrig. Die Sichtung der Volltexte ergab 5 relevante Treffer [Arnardottir, AH et al., 2012; 54; Mohamed, A et al., 2012; 55; Matza, LS et al., 2007; 56; Bogelund, M et al., 2011; 57; Khan, H et al., 2009; 58]. Die Erkenntnisse aus diesen Literaturstellen werden im Folgenden übersichtsartig dargestellt.	
	Arnardottir, AH et al.; 54 führten eine strukturierte Befragung durch, um die Wahrnehmung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses neuer antihyperglykämischer Substanzen durch Beurteiler der niederländischen Zulassungsbehörden und durch Patienten mit Typ 2 Diabetes zu vergleichen. 52 (59 %) Beurteiler und 226 (72 %) Patienten antworteten. Die Patienten bewerteten eine Gewichtszunahme signifikant negativ ( $\beta$ -0,90; SE: 0,20) und reagierten auf Gewichtszunahme wie auch auf Hypoglykämien ( $\beta$ -0,66; SE: 0,29) sensitiver als die Beurteiler der holländischen Zulassungsbehörden.	
	Mohamed, A et al.; 55 demonstrierten in einer Studie zur Untersuchung der Patientenpräferenzen, dass sowohl schwedische als auch deutsche Patienten mit Typ-2-Diabetes besonderen Wert auf eine nicht mit einer Gewichtszunahme assoziierte orale Diabetestherapie legen. Die 188 schwedischen Patienten und die 195 deutschen Patienten stuften die Gewichtszunahme noch vor der glykämischen Kontrolle als wichtigsten Outcome-Parameter einer einmal	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	täglichen oralen Diabetestherapie ein. Die Vermeidung einer Gewichtszunahme von 5 kg war ihnen in Schweden 1,5-mal und in Deutschland 2,3-mal wichtiger als das Erreichen einer moderaten Blutzuckerkontrolle. Ein weiteres wichtiges Ziel aus Sicht der Patienten war das Vermeiden von Hypoglykämien.	
	Matza, LS et al.; 56 ermittelten den zusätzlichen Nutzen oder Schaden von Effekten einer Diabetestherapie aus Sicht der Patienten. Dazu bestimmten sie bei 129 englischen und schottischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mit standardisierten Interviews (Appraisal of Diabetes-Scale [ADS], EuroQoL EQ-5D sowie Psychlogical General Well-Being Index [PGWB]) den Nutzen eines hypothetischen Gesundheitsstatus und den gegenwärtigen Gesundheitsstatus. Der mittlere Nutzen des komplikationsfreien Diabetes wurde mit 0,89 bewertet. Eine Körpergewichts-Zunahme wurde als Schaden eingestuft (3 % Zunahme: -0,04); eine Abnahme des Körpergewichts als Nutzen (3 % Abnahme: + 0,02).	
	Khan, H et al.; 58 schlossen in ihre Studie 205 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Sekundärversagen von Metformin und Sulfonylharnstoffen ein, um die Präferenz für weitere Therapien (Pioglitazon vs. Basalinsulin vs. Exenatide) zu untersuchen. Die Mehrheit dieser Patienten (54,6 %) optierte für eine weitere orale Therapie. Patienten, die für das mit Gewichtsreduktion assoziierte Exenatide optierten (23,4 %), hatten einen signifikant höheren Körpermasseindex (BMI) als Patienten, die für Insulin oder Pioglitazon optierten (29,8	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	kg/m <sup>2</sup> vs. 27,3 kg/m <sup>2</sup> ).	
	Bogelund, M et al.; 57 ermittelten die Präferenzen von 270 dänischen Patienten mit Typ 2 Diabetes. Dabei wurden 6 mit der Diabetes-Behandlung assoziierte Charakteristika (HbA1c, Gewichtszu- oder Abnahme), Hypoglykämien, Notwendigkeit von Injektionen, vorübergehende Übelkeit, Notwendigkeit von Blutzuckermessungen) analysiert. Die Patienten legten den größten Wert auf eine Gewichtsabnahme und waren bereit, Geld auszugeben für einen Verbesserung des Gesundheitsstatus (insbesondere bedingt durch eine Gewichtsabnahme) die durch eine antidiabetische Behandlung erreicht wird.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Die Vermeidung einer therapiebedingten Gewichtszunahme sollte als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von Antidiabetika anerkannt werden. Darüber hinaus sollte bei übergewichtigen und/oder adipösen Patienten eine Gewichtsabnahme ebenfalls als patientenrelevant angesehen werden.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	5. Detailbetrachtung der Ergebnisse zu Hypoglykämien und Ableitung der Konsequenzen für die Nutzenbewertung	
	a) Validität und Bedeutung des Endpunkts Hypoglykämie	
	In vorangegangenen Bewertungen wurden symptomatische Hypoglykämien wurden durch das IQWiG als für den Patienten relevant bewertet, da sie vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten [IQWiG Bericht Linagliptin, S.38, IQWiG, 2012; 59].	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) traten im Saxagliptin/Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (Studie D1680C00001) statistisch signifikant seltener auf (0 vs. 23; Peto OR: 0,12; 95 %-KI: [0,05; 0,27]; p <
	In der vorliegenden Bewertung von Saxagliptin/Metformin wurde die Definition der Hypoglykämien in den pivotalen Studien ebenfalls als nachvollziehbar und Patienten relevant beschrieben (vgl. IQWiG Bericht Saxagliptin/Metformin, S. 20). An dieser Stelle sei noch einmal explizit erwähnt, dass die Definition der bewertungsrelevanten Hypoglykämien im eingereichten Nutzendossier und in dieser Stellungnahme ausschließlich auf symptomatische Hypoglykämien ausgerichtet ist.	0,001). 10 der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien traten bis Woche 3 - also unter der minimalen Glipizid-Dosierung - auf.  Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie D1680C00001 verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, tatsächlich nur schwerwiegende Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen oder medizinischen Maßnahmen verbunden waren.
	Die Kriterien für die Definition einer <u>bestätigten</u> Hypoglykämie sind in den <u>hier ausgewiesenen</u> Daten aus Saxagliptin-Studien, symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker < 50mg/dl strikter als die Vorgaben der EMA, die entweder externe Hilfe oder das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker < 70mg/dl als Kri-	Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Der G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber Glipizid aus.
	terium fordert. Die EMA-Kriterien werden vom G-BA als relevante Klassifikation von Hypoglykämien in Diabetes-Studien im Rahmen	In der Studie D1680L00002 traten insgesamt statistisch signifikant seltener bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker <

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden gefordert [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013; 4].	50 mg/dl) unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin auf (1 (0,5%) vs. 19 (11,1%), Peto OR: 0,13; 95 %-KI: [0,05; 0,33]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.
	b) "J-förmiger" Kurvenverlauf des HbA1c	,
	In beiden randomisierten, aktiv kontrollierten Studien D1680C00001 und D1680L00002 [Göke, B et al., 2010; 29; AstraZeneca, 2012; 2] wurden die jeweiligen Prüf- und Vergleichspräparate gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation dosiert.	Es lagen keine Daten zu schweren Hypoglykämien für die Zielpopulation vor. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Der G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkun-
	Die Ergebnisse haben für die Studie D1680C00001 bereits Eingang in die Fachinformation gefunden [Abschnitt 5.1; AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012; 22]. Sulfonylharnstoffe sind stark blutzuckersenkende Medikamente, was sich am Kurvenverlauf der HbA1c-Mittelwerte für beide Behandlungsgruppen ablesen lässt (Abb. 2).	gen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse. So lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5% in Studie D1680C00001 bzw. 7,0 % in Studie D1680L00002) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen
	Abbildung 2: HbA1c-Kurvenverlauf Studie D1680C00001, Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin	Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war. Dieses gilt jedoch auch sowohl für den jeweiligen Sulfonylharnstoff-Arm als auch für den jeweiligen Saxagliptin-Arm, da sich die jeweiligen Anteile nicht unterschieden. Für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien ist zwar nicht abschließend geklärt, ob diese nicht doch durch die Titration im Sulfonylharnstoff-Arm bedingt sein können. Die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Glimepirid und der zuletzt gültigen Fachinformation von Glipizid sehen jedoch eine Titration

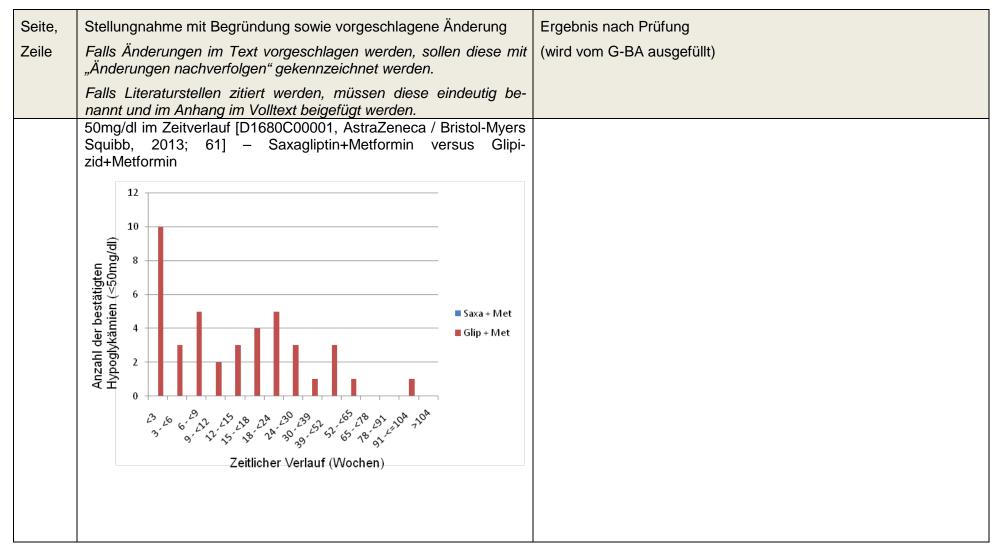


Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Wirkung auf die Reduktion der Glukosekonzentrationen, zeichnen sich aber im zeitlichen Verlauf durch einen schnelleren Wirkungsverlust aus [Kahn, SE et al., 2006; 60; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; 8].	
	Wenn man die neue Nicht-Unterlegenheitsgrenze der EMA von 0,30% anlegt für bedeutet dieses substanzklassenspezifische Phänomen der Sulfonylharnstoffe im Fall der Studie D1680C00001, dass die mittleren HbA1c-Werte zwischen den Visiten der Wochen 12 bis 30 das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit nicht erfüllten (siehe folgende Tabelle [D1680C00001, AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 61]).	

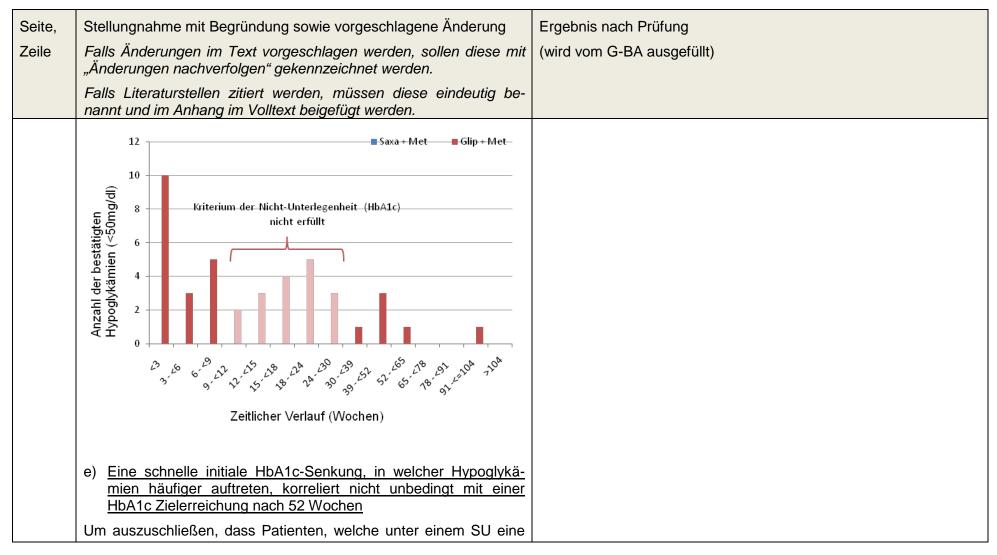
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.						(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
	Tabelle 8: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungs- zeitpunkten						
	Difference	in Adjusted	Change fro	m Baseline v	s Glip + Met		
		Subjects wit					
	Week	Saxa + Met	Glip + Met	Differenz	95%-KI		
	<3	-0,23	-0,3	0,06	[ -0.06, 0.19]		
	3 - <6	-0,43	-0,53	0,1	[ -0.02, 0.22]		
	6 - <9	-0,55	-0,69	0,14	[ 0.02, 0.27]		
	9 - <12	-0,62	-0,8	0,18	[ 0.06, 0.31]		
	12 - <15	-0,63	-0,84	0,21	[ 0.08, 0.34]		
	15 - <18	-0,6	-0,89	0,3	[ 0.17, 0.42]		
	18 - <24	-0,64	-0,86	0,21	[ 0.09, 0.34]		
	24 - <30	-0,6	-0,79	0,19	[ 0.06, 0.32]		
	30 - <39	-0,64	-0,75	0,11	[ -0.02, 0.24]		
	39 - <52	-0,63	-0,71	. 0,08	[ -0.05, 0.21]		
	52 - <65	-0,61	-0,6	-0,01	[ -0.15, 0.13]		
	65 - <78	-0,49	-0,49	-0,01	[ -0.15, 0.14]		
	78 - <91	-0,5	-0,4	-0,1	[ -0.25, 0.05]		
	91 -<=104	-0,46	-0,41	-0,05	[ -0.22, 0.11]		
	Zu allen anderen Messzeitpunkten (in der Anfangsphase Wochen 1   t bis 9 und der Verlängerungsphase-Phase Wochen 30 bis 104) war					Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht- Unterlegenheit von Saxagliptin/Metformin gegenüber Glipi- zid/Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	c) Hypoglykämien treten im gesamten Behandlungsverlauf auf Mit der Darstellung der Patienten mit einer ersten Hypoglykämie im Bewertungsbericht zu Linagliptin gibt das Institut an, dass Hypoglykämien fast nur zu Beginn der Studie aufträten. Dies ist nicht der Fall, da Hypoglykämien treten im gesamten Behandlungsverlauf mit Sulfonylharnstoffen auftreten können, solange bis die Pankreaszellen nicht von Sulfonylharnstoffen so ausgeschöpft werden, dass diese nicht mehr in der Lage sind Insulin zu produzieren. Für den Patienten ist jede symptomatische Hypoglykämie spürbar und ist deshalb belastend. Es ist dabei unerheblich, ob es sich um die erste oder eine nachfolgende Hypoglykämie handelt. Das Auftreten von Hypoglykämien im gesamten Behandlungsverlauf ist erklärbar, da es sich um einen substanzspezifischen Effekt handelt. Sulfonylharnstoffe blockieren glukose- und essensunabhängig die Kaliumkanäle der pankreatischen ß-Zellen und stimulieren die Insulinfreisetzung unabhängig vom Bedarf.  Um dies darzustellen, werden folgend auf Basis der Studie D1680C00001 alle bestätigten Hypoglykämie Ereignisse im Zeitverlauf gezeigt (siehe folgende Abbildungen).	mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) traten im Saxagliptin/Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (0 vs. 23; Peto OR: 0,12; 95 %-Kl: [0,05; 0,27]; p < 0,001). 10 der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien traten bis Woche 3 - also unter der minimalen Glipizid-Dosierung - auf.  Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5% in Studie D1680C00001) lag am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war. Dieses gilt jedoch auch sowohl für den jeweiligen Sulfonylharnstoff-Arm als auch für den jeweiligen Saxagliptin-Arm, da sich die jeweiligen Anteile nicht unterschieden. Für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien ist zwar nicht abschließend geklärt, ob diese nicht doch durch die Titration im Sulfonylharnstoff-Arm bedingt sein können. Die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Glimepirid und der zuletzt gültigen Fachinformation von Glipizid sehen jedoch eine Titration vor.
	Abbildung 3: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse < 50mg/dl kumu-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	lativ im Zeitverlauf [D1680C00001, AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 61] - Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin	
	Hypoglykämien  Hypoglykämien  Hypoglykämien  Saxa+Met  Glip+Met	
	Zeitlicher Verlauf (Wochen)	
	Abbildung 4: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse <	



Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	d) Starke HbA1c-Senkung durch SU kann nicht alle Hypoglykä- mien erklären	
	Es ist nicht schlüssig zu behaupten, eine adäquate und schnelle HbA1c-Senkung führe automatisch zu Hypoglykämien. In der Studie D1680C00001 sind ca. 60% der bestätigten Hypoglykämien <50mg/dl auf die unterschiedlichen Substanzen und nicht die Dosierung zurückzuführen. Abbildung 4 stellt die Anzahl der bestätigten Hypoglykämien im Verlauf der Behandlung dar. 50% der Patienten hat schon in den ersten drei Wochen der SU-Therapie die erste Hypoglykämie. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patienten auf der Startdosis von 5 mg Glipizid und die mittlere HbA1c Senkung war nahezu identisch. Auch im späteren Verlauf in den Phasen vergleichbarer HbA1c-Reduktion von Saxagliptin+Metformin mit Glipizid+Metformin (Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt) treten häufig bestätigte Hypoglykämien auf - wie auch in der Phase, in der die HbA1c-Reduktion durch Glipizid+Metformin überlegen ist.	
	Abbildung 4: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse < 50mg/dl im Zeitverlauf [D1680C00001, AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 61] – Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin (Zwischen Woche 9 und Woche 30 war bzgl. der HbA1c-Senkung das "Nicht-Unterlegenheitskriterium" nicht erfüllt)	



	· ·	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Hypoglykämie erleiden haben als übertherapiert angesehen werden können, wurden Subgruppenanalysen aus den beiden direkt vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 durchgeführt und die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und Hypoglykämien untersucht.	
	In der Studie D1680C00001 hatten bis zu Woche 52 nur 2 Patienten mit Saxagliptin+Metformin (0,9%) gegenüber 27 Patienten mit Glipizid+Metformin (12,4%) einen HbA1c-Wert ≥7% plus mind. ein hypoglykämisches Ereignis (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -11,6 [-16,8; -7,4]). In der Studie D1680L00002 hatten 7 der Patienten mit Saxagliptin+Metformin (3,8%) und 33 der Patienten mit Glimepirid+Metformin (20,1%) einen HbA1c-Wert ≥7% plus mind. ein hypoglykämisches Ereignis (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -16,4 [-23,6; -9,9]). Dieser Effekt war auch in der Studie D1680C00001 in Woche 104 zu beobachten (Tabelle 9 [D1680C00001, AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 61]). Eine altersstratifizierte Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse (Tabelle 10 [D1680C00001, AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 61]).	

Seite,	Stellungnahm	e mit Be	gründung	sowie vo	rgeschlagen	ne Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderur "Änderungen					(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literatu nannt und im						
	Tabelle 9: Anzatens einem pati					7% und mindes- is	
	Studie	Arzne	ertendes imittel 1 (%)	Sulfor	tformin + nylharnstoff / n (%)	Gruppenunters chied (%) [95%-KI]	
	D1680C00001		rmin+ gliptin	Metforr	nin+ Glipizid		
	Nach 52 Wochen	231 2 (0,9) 217 27 (12,4		27 (12,4)	-11,6 [-16,8; -7,4] p-Wert <0,0001		
	Nach 104 Wochen	231	3 (1,3)	218	38 (17,4)	-16,1 [-21,9; -11,2] p-Wert <0,0001	
	D1680L00002	002 Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid			
	Nach 52 Wochen	186	7 (3,8)	164	33 (20,1)	-16,4 [-23,6; -9,9] p-Wert <0,0001	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								
Zeile		Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.							
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.							
						c-Wert ≥7% und mi hen Ereignis strati			
	Studie	Arzn	vertendes eimittel n (%)	fonyl	min + Sul- harnstoff / n (%)	Gruppenunter- schied (%) [95%-KI]			
	D1680C0000 1		formin agliptin		formin+ lipizid				
					-11,5 [-16,9; -7,3]; p-Wert <0,0001				
	Nach 104 Wochen <75		3 (1,4)	210	37 (17,6)	(17,6) -16,3 [-22,2; -11,3]; p-Wert <0,0001			
	D1680L0000 2		ormin+ ngliptin		nin+ Glime- pirid				
	Nach 52 Wochen <75 ≥75	120 66	4 (3,3) 3 (4,5)	109 55	23 (21,1) 10 (18,2)	-17,8 [-27,1; -9,7]; p-Wert <0,0001 -13,6 [-26,5; -2,4]; p-Wert 0,0195			

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Eine weitere Analyse, bei der die Auswirkung einer Dosiserhöhung der Sulfonylharnstoffe auf die Rate bestätigter Hypoglykämien untersucht wurde, zeigte dass bei Patienten diese schon unter initialer Dosierung von 5mg Glipizid und 1mg Glimepirid statistisch signifikant häufiger unter Sulfonylharnstoffen auftraten. In dieser Analyse wurden ausschließlich Patienten ohne Hochtitrierung des Sulfonylharnstoffs betrachtet. Die Initialdosis – hier gleichbedeutend der Erhaltungsdosis – von Glipizid betrug 5mg/Tag und von Glimepirid 1mg/Tag.	
	In der Studie D1680C00001 traten in Woche 52 bei keinem der Patienten mit Saxagliptin+Metformin und bei 7 von 37 Patienten 18,9% der Patienten mit Glipizid+Metformin, welche keine Erhöhung der initialen Dosis Glipizid erhalten haben (18,9%) mindestens ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis auf (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -18,9 [-35,2; -9,2]). In der Studie D1680C00001 traten in Woche 52 bei keinem der Patienten unter Saxagliptin+Metformin und bei 7 von 37 Patienten unter Glipizid+Metformin, welche keine Erhöhung der initialen Dosis Glipizid erhalten haben (18,9%) mindestens ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis auf (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -18,9 [-35,2; -9,2]).	
	In der Studie D1680L00002 traten bis zu Woche 52 bei einem von 190 Patienten (0,5%) unter Saxagliptin+Metformin und bei 4 von 39 der Patienten (10,3%) unter Glimepirid+Metformin, welche keine	

Seite,	Stellungnahm	ne mit Begründung	sowie vorgeschlage	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile		•	eschlagen werden, s kennzeichnet werde		(wird vom G-BA ausgefüllt)
			erden, müssen diese et beigefügt werden.		
	ein bestätigte [95%KI]: -9,	es hypoglykämisch	imepirid erhalten hal les Ereignis auf (Mit siehe Tabelle 11 uibb, 2013; 61]).		
	Jahre ähnli	ratifizierte Analyse che Ergebnisse / Bristol-Myers Squ	zeigte für Patiente (Tabelle 12 uibb, 2013; 61]).		
		en Hypoglykämie (E	ohne Dosiserhöhung Blutzuckerwert ≤50 mg		
	einer bestätigt	en Hypoglykämie (E			
	einer bestätigt mg/Tag, Glipiz	en Hypoglykämie (E id 5 mg/Tag) Zu bewertendes Arzneimittel	Blutzuckerwert ≤50 mg  Metformin + Sulfonyl- harnstoff	/dl) (Glimepirid 1  Gruppenunter-schied (%)	
	einer bestätigt mg/Tag, Glipiz Studie	en Hypoglykämie (E id 5 mg/Tag)  Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)  Metformin	Blutzuckerwert ≤50 mg  Metformin + Sulfonyl- harnstoff N / n (%)	/dl) (Glimepirid 1  Gruppenunter-schied (%)	
	einer bestätigt mg/Tag, Glipiz Studie  D1680C00001  Nach 52 Wo-	en Hypoglykämie (E id 5 mg/Tag)  Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)  Metformin +Saxagliptin	Metformin + Sulfonyl- harnstoff N / n (%)  Metformin+ Glipizid	/dl) (Glimepirid 1  Gruppenunter-schied (%) [95%-KI]  -18,9 [-35,2; -9,2]	
	einer bestätigt mg/Tag, Glipiz Studie  D1680C00001  Nach 52 Wo- chen  Nach 104	en Hypoglykämie (E id 5 mg/Tag)  Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)  Metformin +Saxagliptin  234 0 (0)	Blutzuckerwert ≤50 mg  Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)  Metformin+ Glipizid  37 7 (18,9)	/dl) (Glimepirid 1  Gruppenunter-schied (%) [95%-KI]  -18,9 [-35,2; -9,2] p-Wert <0,0001  -18,9 [-35,2; -9,2]	

Seite,	Stellungnahm	ne mit Begründung	sowie vorgeschlag	jene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		ngen im Text vorg nachverfolgen" ge			(wird vom G-BA ausgefüllt)
		urstellen zitiert we Anhang im Volltex	•	9	
	einer bestätigt	nzahl der Patienten en Hypoglykämie (E id 5 mg/Tag) stratifiz	Blutzuckerwert ≤50 m		
	Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)	Gruppenunterschi ed (%) [95%-KI]	
	D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin	Metformin+ Glipizid	[33.73.13]	
	Nach 52 Wochen		25		
	<75	224 0 (0)	35 7 (20)	-20,0 [-37,2; -9,8]; p-Wert <0,0001	
	D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin	Metformin+ Glimepirid		
	Nach 52 Wochen <75 ≥75	123 0 (0) 67 1 (1,5)	24 2 (8,3) 15 2 (13,3)	-8,3 [-27,2; -1,5]; p-Wert 0,0257 -11,8 [-37,5; -0,8]; p-Wert 0,0846	
	Vorgeschlage wertung:	ene Änderung bzw	. Konsequenzen f		

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Es treten signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin/Metformin-Arm auf, was einen Patienten-relevanten Zusatznutzen in der Indikation Add-on Metformin darstellt.  Hypoglykämien sind eine bekannte sehr häufige Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen [z.B. Fachinformation Glibenclamid; Stada, 2010; 30], welche durch das Wirkprinzip der Substanz bedingt sind und auch unter fachgerechter Anwendung nicht vermeidbar sind. Komboglyze® hat ein niedriges Hypoglykämie-Risiko, da Saxagliptin primär nachdem der Patient gegessen hat eine Insulinerhöhung verursacht und nicht weil DPP4-Inhibitoren "schwach wirken" würden.	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) traten im Saxagliptin/Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (0 vs. 23; Peto OR: 0,12; 95 %-Kl: [0,05; 0,27]; p < 0,001). 10 der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien traten bis Woche 3 - also unter der minimalen Glipizid-Dosierung – auf (StudieD1680C00001).  Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie D1680C00001 verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, tatsächlich nur schwerwiegende Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen oder medizinischen Maßnahmen verbunden waren. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen.  In der Studie D1680L00002 traten insgesamt statistisch signifikant seltener bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin auf (1 (0,5%) vs. 19 (11,1%), Peto OR: 0,13; 95 %-Kl: [0,05; 0,33]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Es lagen keine Daten zu schweren Hypoglykämien für die Zielpopulation vor. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen.
		Der G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus.
	<ul> <li>6. Kostenkalkulationen</li> <li>Herstellerrabatte nach §130a SGB V sind bei den Kostenberechnungen für Insulin, Sulfonylharnstoffe und Metformin nicht zu berücksichtigen, da diese in der Regel bereits durch Preissenkungen der Hersteller abgelöst wurden.</li> <li>Die im Dossier dargelegten Kosten für Insulin stellen keine Überschätzung, sondern eine sehr konservative Schätzung dar.</li> <li>Für die Kostenberechnung einer Insulintherapie sind neben den Blutzuckerteststreifen auch Nadeln für die Applikation sowie Lanzetten für die Blutentnahme zu berücksichtigen, da diese regelhaft zu Lasten der GKV verordnet werden müssen.</li> </ul>	
	IQWiG Argumentation:	
S.35	Nicht nachvollziehbar ist die Kostendarstellung für Metformin und	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
Z.28	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V nicht berücksichtigt wird.	
	Position von AZ/BMS:	
	Auch für festbetragsgeregelte Substanzen kann nach §130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt anfallen. Diese Rabatte können jedoch durch Absenkungen des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers abgelöst werden oder ganz entfallen, wenn der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens um 30% niedriger als der jeweils gültige Festbetrag ist.	Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 2,05 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für einige festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt mitunter entfallen kann.
	Entscheidend ist hier der in der Lauertaxe dargestellte Rabatt, der die durch Preisabsenkungen abgelösten Rabatte aktuell darstellt [Screenshots zur Preisinformation Glibenclamid, Glimepirid und Metformin, Lauertaxe, 2013; 62]. Für die Glibenclamid- und Metformin-haltigen Produkte weist keines der verfügbaren Produkte einen Rabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V aus. Bei dem Wirkstoff Glimepirid weisen 17 von 20 Fertigarzneimitteln ebenfalls keinen Rabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V aus (Basis: jeweils größte Packungsgröße). Der Rabatt der drei Produkte, die noch einen Rabatt ausweisen, liegt dabei unterhalb des gesetzlichen Rabattanteils von 10%, somit ist dieser Rabatt zumindest teilweise abgelöst worden.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Ähnliches trifft auch auf die Insuline zu: die Rabatte gemäß §130a wurden in der Mehrzahl der Fälle durch Preissenkungen abgelöst. Berücksichtigt man die größten Packungen der verschiedenen im Handel befindlichen Darreichungsformen von kurzwirksamen Insulinen und Verzögerungsinsulinen, sind derzeit 20 von 33 Produkten ohne Rabatt nach §130a SGB V gelistet [Screenshots zur Preisinformation Insulin, Lauertaxe, 2013; 62]. Errechnet man aus den Produkten einen durchschnittlichen Rabatt der Humaninsuline nach §130a SGB V, ergibt sich ein Wert von 3,11 € (bzw. 3,07 % in Bezug auf den gesetzlichen VK) [eigene Berechnung auf Basis Lauertaxe; AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013; 63].	
	Im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Linagliptin [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013; 64] führt der G-BA einen Rabatt in Höhe von 6,22 € nach §130a SGB V (bzw. 6,95 % in Bezug auf den gesetzlichen VK) an. Dies gilt lediglich für das Arzneimittel BERLINSULIN H Normal Pen Injektionslösung (pU: Berlin Chemie). Für das preisgleiche Arzneimittel INSUMAN Rapid 100 I.E./ml Patrone Zylinderampullen (pU: Sanofi Aventis) fällt dagegen kein Herstellerrabatt nach §130a SGB V an. Die Darstellung des G-BA im Nutzenbewertungsbeschluss zu Linagliptin stellt damit eine Unterschätzung der Kosten der Therapie mit NPH- oder Mischinsulin dar.	
	Zusammenfassend fällt für die überwiegende Mehrheit der in Frage	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	kommenden Produkte kein Rabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V an. Bei der Kostenberechnung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dieser Rabatt daher nicht anzurechnen.	
S. 35		
Z. 30	IQWiG Argumentation:	
	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, auch wenn eine leichte Überschätzung vorliegt.	
	Position von AZ/BMS:	
	Bei der Darstellung der Kosten für Insulin im Nutzendossier zu Saxagliptin/Metformin handelt es sich um eine sehr konservative Schätzung. Das IQWiG merkt richtig an, dass für den Wirkstoff Insulin nicht die größte Packungsgröße angewendet wurde. Allerdings ist die verwendete Darreichungsform (hier: Insuman Rapid 40) in Bezug auf die Tagestherapiekosten die günstigste Darreichungsform, obwohl sie nicht die größte Packungsgröße darstellt.	
	Mittlerweile hat auch der G-BA die Kostenberechnung für Insulin in einem Beschluss beschrieben [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013; 64]. Der G-BA gibt hier Jahrestherapiekosten für Insulin von 373,35 € bis 746,69 € an (die Spanne ergibt sich dabei	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S. 36	aus zwei verschiedenen, körpergewichtsbezogenen Dosierungen). Die im Nutzendossier von AZ/BMS beschriebenen 416,76 € - die sich an der DDD für Insulin orientieren – liegt hier deutlich im unteren Bereich der angegebenen Spanne.	
Z.1	IQWiG Argumentation:	Die Kesten für Plutzuekertestetreifen werden nur bei insulinnflichti
	Weiterhin sollen laut pU bei der Applikation von Insulin Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.	Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt wurden. Für eine Wirksamkeit von Saxagliptin muss die Betazell-
	Position von AZ/BMS:	funktion des Pankreas bzw. Insulineigenproduktion zumindest teilweise noch erhalten sein. Diese Diabetiker benötigen in der Regel
	Dieses Vorgehen des IQWiG zur Relevanz und zum Einschluss von Kostendaten steht im Widerspruch zu den Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV für die Berücksichtigung der maßgeblichen Kosten. Dieser lautet wie folgt:	keine intensivierte Insulintherapie (ICT).  Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage / bei weniger aufwändigen Insulintherapien (BOT, SIT, CT) Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden.
	"Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die ge- setzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabga- bepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten anzugeben. Die Kosten sind sowohl für das zu bewer-	Resessibelitation 1-5 war tagilor darongeranit werden.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	tende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Maßgeblich sind die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen."	
	Der G-BA hat diese Vorgaben wortgleich in § 9 Abs. 7 Satz 4 5. Kap. seiner Verfahrensordnung übernommen. Für die Frühe Nutzenbewertung konkretisieren sowohl die AM-NutzenV als auch die VerfO-G-BA den Begriff der Arzneimittelkosten damit ausdrücklich als "direkte Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum". Maßgeblich sind hierbei die "den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten". Notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen sind dabei zu berücksichtigen, wenn diese im Regelfall bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen entstehen.	
	Die wortgetreue Auslegung dieser Vorgaben zeigt, dass die Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie die Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung für die Feststellung	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	der Kosten für Insulin zu berücksichtigen sind. Hierbei handelt es sich nämlich um Kosten für notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen die bei Anwendung von Insulin regelhaft entstehen. Diese Regelung fordert auch nicht, wie das IQWiG zu Unrecht annimmt, dass sich die Kostenunterschiede aus der Fachinformation selbst ergeben müssen, sondern, dass "bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation" entstehende Kostenunterschiede zu berücksichtigen sind. Wird Insulin entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen angewendet, entstehen zusätzliche Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung.	
	Auch die teleologische Auslegung spricht für die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Applikations- und Blutzuckertestkosten im Rahmen der Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der Insulintherapie. Augenscheinlich bezweckt die Regelung, sämtliche Kostenunterschiede, die für die Gesetzliche Krankenversicherung regelhaft mit der Anwendung der Arzneimitteltherapien verbunden sind, abzubilden. Dahinter steht der Gedanke einen genauen Kostenvergleich zu ermöglichen, welcher auch die unmittelbaren Begleitkosten der Therapien berücksichtigt, um die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu bemessen. Auch die Rechtsprechung hat hierzu jüngst noch einmal ein umfassendes Verständnis der Kosten einer Arzneimitteltherapie ange-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	mahnt, weil das Ziel der Einsparung von Arzneimittelkosten kein Selbstzweck an sich sei, sondern Teil des übergeordneten Zieles, die Gesamtkosten der Gesetzlichen Krankenversicherung möglichst niedrig zu halten [LSG Berlin-Brandenburg, 2011; 65; L 1 KR 184/11 ER, juris Rn. 256].	
	Die Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind in ihrem Wortlaut umzusetzen und nicht dahingehend einzuschränken, dass selektiv nur solche Kosten Berücksichtigung fänden, die die Fach- und Gebrauchsinformationen bei Insulin explizit vorsehen. So kommt das Institut zu dem sachfremden Ergebnis, dass Kosten für die zur Insulin-Applikation zwingend notwendige Einmalnadel sowie für die bei der Insulintherapie notwendige Blutzuckermessung daher nicht zu berücksichtigen seien, ohne die eine Insulintherapie aber gar nicht durchgeführt werden kann. Dieses Vorgehen führt zu einem Missverhältnis in der Abbildung der den Krankenkassen bei der Insulintherapie tatsächlich entstehenden Kosten.	
	Selbst wenn man aber unter Übergehung des Wortlautes und des Zwecks des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, für die Bemessung der Jahrestherapiekosten nur solche Kosten für die Insulintherapie berücksichtigte, die sich aus der Fachinformation selbst ergeben, steht die Bewertung des IQWiG im Widerspruch zu dem Inhalt der Fach- und Gebrauchsinformationen der im Markt befindlichen Insuline. Anders	

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
als es das Institut feststellt, weisen diese für die Insulininjektion sehr wohl auf die Einmalverwendung der Nadeln hin und setzen die Möglichkeit voraus, dass der Patient seinen Blutzucker messen kann. So wird in allen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Insulin auf einen einmaligen Gebrauch der Nadeln verwiesen: Bei Injektionslösungen wird der Einmalgebrauch aufgrund der Möglichkeit, lang- und kurzwirksames Insulin in eine Injektion aufzuziehen und gemeinsam zu applizieren, nur umschrieben [Fach- und Gebrauchsinformation Insuman® Basal 40 I.E., Sanofi-Aventis, 2012; 66].	
Bei Patronen wird auf den Pen-Hersteller verwiesen, der einen einmaligen Gebrauch der Nadeln angibt. Darin heißt es explizit [Sanofi-Aventis, 2012; 67]:	
"Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers verwendet werden"	
In den Gebrauchsanweisungen der Pens heißt es sodann [Kurzbedienung TactiPen®, Sanofi-Aventis, 2013; 68 Kurzbedienung Clik-Star®, Sanofi-Aventis, 2010; 69 sowie die Hinweise zur Handhabung des Insuman® Basal SoloStar®, Sanofi-Aventis, 2012; 70]:	
"Verwenden Sie vor jedem Gebrauch eine neue Nadel"	
Bei Pens wird eine neue, sterile Nadel in den Fach- und Ge-	
	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.  Als es das Institut feststellt, weisen diese für die Insulininjektion sehr wohl auf die Einmalverwendung der Nadeln hin und setzen die Möglichkeit voraus, dass der Patient seinen Blutzucker messen kann. So wird in allen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Insulin auf einen einmaligen Gebrauch der Nadeln verwiesen: Bei Injektionslösungen wird der Einmalgebrauch aufgrund der Möglichkeit, ang- und kurzwirksames Insulin in eine Injektion aufzuziehen und gemeinsam zu applizieren, nur umschrieben [Fach- und Gebrauchsinformation Insuman® Basal 40 I.E., Sanofi-Aventis, 2012; 66].  Bei Patronen wird auf den Pen-Hersteller verwiesen, der einen einmaligen Gebrauch der Nadeln angibt. Darin heißt es explizit Sanofi-Aventis, 2012; 67]:  "Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers verwendet werden"  In den Gebrauchsanweisungen der Pens heißt es sodann [Kurzbedienung TactiPen®, Sanofi-Aventis, 2013; 68 Kurzbedienung Clikstar®, Sanofi-Aventis, 2010; 69 sowie die Hinweise zur Handhabung des Insuman® Basal SoloStar®, Sanofi-Aventis, 2012; 70]:  "Verwenden Sie vor jedem Gebrauch eine neue Nadel"

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	brauchsinformationen explizit erwähnt [Insuman® Basal SoloStar® 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen, Sanofi-Aventis, 2012; 70]:	
	"Injektionsnadeln sind nicht in der Packung enthalten", "für jede Injektion muss eine neue sterile Nadel verwendet werden"	
	bzw.	
	"Verwenden Sie für jede Injektion eine neue sterile Nadel"	
	Auch die Möglichkeit der Blutzuckermessung wird in den Gebrauchsinformationen vorausgesetzt [Gebrauchsinformation Insuman® Basal 40 I. E./ml, S. 4, 6, 11, 12, Sanofi-Aventis, 2012; 66; vgl. auch die Gebrauchsinformation zu Insuman Basal SoloStar 100 I. E./ml, Sanofi-Aventis, 2012; 70, sowie Gebrauchsinformation zu Insuman Basal 100 I. E./ml, Injektionssuspension in einer Patrone; Sanofi-Aventis, 2012; 67]:	
	"Für die Gesundheit Ihres Kindes ist es wichtig, dass Ihre Blutzuckerwerte besonders sorgfältig überwacht und Unterzuckerungen (Hypoglykämien) vermieden werden."	
	"Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt [] ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren [] müssen"	
	"Kontrollieren Sie häufig Ihren Blutzucker. Grundsätzlich müs-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	sen Sie zur Vermeidung einer Unterzuckerung mehr essen und Ihren Blutzucker überwachen."	
	"Bestimmen Sie Ihren Blutzucker und untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketonkörper, sobald eines der oben genannten Zei- chen auftritt."	
	"Erforderlichenfalls können Ihnen häufigere Blutzuckerkontrollen helfen, leichte Unterzuckerungen zu entdecken, die Sie sonst übersehen hätten. [] Es ist ratsam, möglichst gleich nach der Einnahme von Zucker den Blutzucker zu bestimmen, um sich zu vergewissern, dass wirklich eine Hypoglykämie vorliegt."	
	Der G-BA hat im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Linagliptin bereits Kosten von Blutzuckerteststreifen berücksichtigt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013; 64].	
	Anzumerken ist hierbei allerdings, dass nicht das kostengünstigste Produkt, sondern der mit der Gesetzlichen Krankenversicherung vereinbarte erstattete Betrag Grundlage der Kostenberechnung sein sollte. Darüber hinaus fehlen noch Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie für Lanzetten zur Blutentnahme für die Blutzuckermessung.	Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.
	Der Antragsteller verweist auf die Angaben zu Verbrauch und Kos-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	ten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie Kosten für Test- streifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung im Nutzendossier und bittet um Berücksichtigung.	
	Vorgeschlagene Änderungen:	
	Die Rabatte gemäß §130a Abs. 3a sind nicht auf die vorliegenden Kostenberechnungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Glimepirid, Glibenclamid und Metformin anzuwenden.	
	Bei der Insulingabe sind die durch die regelhafte Anwendung von Injektionsnadeln entstehenden Kosten zu berücksichtigen.	
	Neben den Kosten der Teststreifen für die Blutzuckerselbstmessung sind auch die Kosten der Lanzetten für die Blutentnahme einzubeziehen.	
	Bei Kostenberechnungen für Hilfsmittel darf analog zu den Kosten für Arzneimittel nicht nur das günstigste Produkt, sondern der vereinbarte Erstattungsbetrag angerechnet werden.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	<ul> <li>7. Epidemiologie</li> <li>Die geringfügigen Unterschiede zwischen den Dossiers für Linagliptin und für die Kombination Saxagliptin/Metformin lassen sich aus unterschiedlichen Arztgruppenstichproben erklären.</li> </ul>	Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 29. März 2012 angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.
	IQWiG Argumentation:	
S. 36 Z.18	Über die IMS-Daten wird jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder ausgewiesen noch diskutiert. Dennoch ist im Hinblick auf das Dossier Linagliptin 2011 darauf hinzuweisen, dass sich eine Inkonsistenz in Bezug auf die Zahl der hochgerechneten diagnostizierten Typ-2-Diabetiker auf Grundlage der IMS Disease Analyzer-Studie zeigt (5 544 337 im Dossier Linagliptin versus 6 640 712 im zu bewertenden Dossier. Der Unterschied lässt sich nur zum Teil durch den unterschiedlichen Bezugszeitraum erklären (November 2009 bis Oktober 2010 im Dossier Linagliptin versus 2011 im zu bewertenden Dossier).	
	Position von AZ/BMS:	
	Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Komboglyze <sup>®</sup> in den jeweiligen Indikationsgebieten	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	infrage kommt, wurden für das Nutzendossier Daten aus dem Intercontinental Marketing Services (IMS®) Disease Analyzer ausgewertet. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (HAPI) sowie von Diabetologen eingeschlossen. Die Daten wurden im Zeitraum von Januar 2001 (für longitudinale Analysen) bis Dezember 2011 erhoben, für Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.640.712 Patienten mit Typ-2-Diabetes. Eine Abweichung zu der im Linagliptin Nutzendossier aufgeführten Prävalenz des Typ-2-Diabetes (5.544.337 Patienten), ergibt sich durch den unterschiedlichen Betrachtungszeitraum (November 2009 bis Oktober 2010 im Nutzendossier Linagliptin versus Dezember 2010 bis November 2011 im Nutzendossier Saxagliptin+Metformin). Darüber hinaus wurden im Linagliptin Nutzendossier ausschließlich Daten von hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten – aber keine Diabetologen – zur Bestimmung der Zielpopulation herangezogen.	
	Der G-BA gibt in seinem Beschluss zu Linagliptin für die Zweifach- kombinationstherapie Linagliptin als Add on zu Metformin eine Ziel- population von 634.600 Patienten an. Die im Komboglyze® Nutzen- dossier angegebene Zielpopulation für die Zweifachkombinations- therapie Saxagliptin als Add on zu Metformin liegt mit 615.814 Pati- enten in der gleichen Größenordnung.	

## Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung erforderlich.	

#### Literaturverzeichnis

- 1 AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Modul 4 A -Addendum- Komboglyze. 2013.
- 2 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. 2012.
- 3 EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012.
- 4 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). 2013.
- 5 Altmann. IMS Disease Analyzer: Diabetes Analysen im Rahmen des Value Dossiers. 2013.
- 6 FDA. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008.
- 7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Metformin-Saxagliptin (fixe Kombination). 2011.
- 8 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). 1998; 352: 854-865.
- 9 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). 1998; 352: 837-853.
- 10 Stratton, IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. 2000; 321.
- 11 Merck. Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (0431-082 AM1) (TECOS). 2012.
- 12 Boehringer Ingelheim. CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. 2013.
- 13 Gaebler, JA et al. Health and economic outcomes for exenatide once weekly, insulin, and pioglitazone therapies in the treatment of type 2 diabetes: a simulation analysis. 2012; 8: 255-264.

- 14 Novo Nordisk. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results A Long Term Evaluation (LEADER®). 2013.
- 15 Amylin. Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL): A Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2013.
- 16 Scirica, BM et al. The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. 2011; 162: 818-825.
- 17 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ticagrelor, vom 15. Dezember 2011. 2012.
- 18 BMG. Amtliche Begründung des BMG zum Verordnungsentwurf zu § 5 Abs. 3 AM-NutzenV vom 06.12.2010, S. 17. 2010.
- 19 Deutscher Bundestag. BT-Drs. 17/2413, S. 21. 2010.
- 20 BMG. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung). 2010; Nr. 68: 2324-2328.
- 21 EMA. Assessment report for Komboglyze. Procedure No. EMEA/H/C/002059. 2011.
- 22 AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/850 mg/1000mg Filmtabletten. 2012.
- 23 IMS. Midas database 2013. Verordnungen von Sulfonylharnstoffen in ausgewählten Ländern. 2013.
- 24 GKV-Spitzenverband. Beschlussübersicht FB-Gruppen. 2013.
- 25 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. 2008.
- 26 Europäische Kommission. Richtlinie 91/507/EWG. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr L 270/32 vom 26.9.1991. 1991.
- 27 AMS. Update Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT), die Glipizid mit Glibenclamid und/oder Glimepirid vergleichen. 2013.
- 28 AMS. Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT) die über den Brückenkomparator Metformin und Saxagliptin einen indirekten Vergleich zwischen Glipizid und Glibenclamid bzw. Glimepirid erlauben. 2013.

- 29 Göke, B et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. 2010; 64: 1619-1631.
- 30 Stada. Fachinformation Glibenclamid STADA® 3.5 mg Tabletten. 2010.
- 31 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. 2010.
- 32 Lecomte, P. Diabetes in the elderly: considerations for clinical practice. 2005; 31: 5S105-5S111.
- 33 Skyler, JS et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. 2009; 32: 187-192.
- 34 Bonds, DE et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. 2010; 340.
- 35 Zoungas, S et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death.

  New England Journal of Medicine 2010; 363: 1410-1418.
- 36 Kubiak, T et al. Continuous Glucose Monitoring Reveals Associations of Glucose Levels with QT Interval Length. 2010; 12: 283-286.
- 37 Lindström, T et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. 1992; 6: 536-541.
- 38 Marques, JLB et al. Altered Ventricular Repolarization during Hypoglycaemia in Patients with Diabetes. 1997; 14: 648-654.
- 39 Singh, S et al. Cardiovascular Effects of Anti-Diabetic Medications in Type 2 Diabetes Mellitus. 2013; 15: 327.
- 40 Matthaei, S et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 2009; 4: 32-64.
- 41 Sanofi-Aventis. Fachinformation Amaryl<sup>®</sup>. 2011.
- 42 Monami, M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. 2013; 15: 112-120.
- 43 IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011, S.43. 2011.
- 44 BÄK et al. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes, Langfassung, Konsultationsfassung, Version 1.0, 29. August 2012, AWMF-Register:Nr.: nvl-001g. 2012.

- 45 The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2008; 358: 2560-2572.
- 46 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2008; 358: 2545-2559.
- 47 BMG. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) vom 23.6.2009, Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 35, S. 1542-1569, ausgegeben zu Bonn am 29. Juni 2009.
- 48 Logue, J et al. The Association Between BMI Measured Within a Year After Diagnosis of Type 2 Diabetes and Mortality. 2012.
- 49 Sjöström, L. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. 2012; 307: 56-65.
- 50 Lean, ME. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. 1990; 7: 228-233.
- 51 Williamson, DF et al. Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Never-Smoking Overweight US White Women Aged 40– 64 Years. 1995; 141: 1128-1141.
- 52 IQWiG. Projekt A05-05A: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009.
- 53 IQWiG. Projekt A05-23: Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 Rapid Report. 2007.
- 54 Arnardottir, AH et al. ICPE 2012 Abstracts No. 605. Agreement in Balancing Benefit and Risk of New Drugs between Patients and Regulators. 2012; 21 (Suppl. 3): 284.
- 55 Mohamed, A et al. The avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in sweden and germany: a patient preference study. 2012; 15: A505.
- 56 Matza, LS et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Quality of Life Research 2007; 16: 1251-1265.
- 57 Bogelund, M et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark a discrete choice experiment. Current Medical Research and Opinion 2011; 27: 2175-2183.
- 58 Khan, H et al. Patients' preference for subsequent therapy following secondary failure of metformin and sulphonylurea. 2009; 26: 282-284.
- 59 IQWiG. Projekt A12-11 Linagliptin Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung). 2012.

- 60 Kahn, SE et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. New England Journal of Medicine 2006; 355: 2427-2443.
- 61 AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. D1680C0001 Hypoglykämie Zusatzauswertungen. 2013.
- 62 Lauertaxe. Screenshots zur Preisinformation von Glibenclamid, Glimepirid, Insulin und Metformin. 2013.
- 63 AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Eigene Berechnungen auf Basis der Lauertaxe. 2013.
- 64 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin vom 21.02.2013. 2013.
- 65 LSG Berlin-Brandenburg. AZ L 1 KR 184/11 ER, juris Rn. 256. 2011.
- 66 Sanofi-Aventis. Fach- und Gebrauchsinformation Insuman<sup>®</sup> Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche. 2012.
- 67 Sanofi-Aventis. Fach- und Gebrauchsinformation Insuman<sup>®</sup> Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. 2012.
- 68 Sanofi-Aventis. Kurzbedienungsanleitung TactiPen® (deutsch). 2013.
- 69 Sanofi-Aventis. Kurzbedienungsanleitung ClikStar®. 2010.
- 70 Sanofi-Aventis. Fach- und Gebrauchsinformation Insuman<sup>®</sup> Basal SoloStar<sup>®</sup> 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. 2012.

# 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	08.03.2013	
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin, Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013	
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de	

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung  Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1).	
Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2).	
Die Klasse der Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Saxagliptin, der bereits als Monosubstanz zur Verfügung steht, wurde jetzt in der fixen Kombination mit Metformin einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vom IQWiG bewertet (4).	

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
IQWiG	Studiendesign	
Dossier- bewer- tung, Seite 5	Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat neben Studien mit der Prüfung auf Überlegenheit auch solche mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit vorgelegt. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA <sub>1c</sub> .	
	Durch ein "Non-inferiority"-Studiendesign kann kein Zusatznutzen belegt werden. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA <sub>1c</sub> -Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern nur ein in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter (5).  Ein- und Ausschlusskriterien Zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ist kritisch anzumerken: Bei den Studien musste der HbA <sub>1c</sub> -Wert der einzuschließenden Patienten je nach Fragestellung zwischen 6,5 % und 10 %, 7 % und 10 % oder 8 % und 12 % liegen. Aktuelle Leitlinien (2;6) sehen für den HbA <sub>1c</sub> als Zielkorridor Werte zwischen 6,5 % und 7,5 % vor	bensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	(die gegebenenfalls noch individuell adaptiert werden sollen). Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA <sub>1c</sub> liegt in dieser Studie somit am unteren Ende des laut Leitlinien anzustrebenden Zielkorridors. Dies bedeutet, dass für einen nicht unerheblichen Anteil der Patienten keine Indikation für eine Therapieintensivierung bestanden hätte. Bei diesen HbA <sub>1c</sub> -Werten regelhaft eine Therapieintensivierung vorzunehmen, entspricht nicht den Leitlinien (7;8) und bedeutet eine "Übertherapie" der Studienpatienten. Die NICE-Leitlinie 2011 spricht sich klar gegen die Absenkung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes unter 6,5 % aus (6).	Der G-BA hat die Anmerkungen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie berücksichtigt. Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c lag am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% - 7,5%. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war. Dieses gilt jedoch sowohl für den jeweiligen Sulfonylharnstoff-Arm als auch für den jeweiligen Saxagliptin-Arm, da sich die jeweiligen Anteile nicht unterschieden. Für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien ist zwar nicht abschließend geklärt, ob diese nicht durch die Titration im Sulfonylharnstoff-
	Ad Indikation 2 (Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin):  Für diese Indikation wurde vom pU eine randomisierte kontrollierte	Årm bedingt sein können. Die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Glimepirid und der zuletzt gültigen Fachinformation von Glipizid sehen jedoch eine Titration vor.
	Studie (RCT) vorgelegt (CV181057) (9) und vom IQWiG bewertet; Teilergebnisse für diese sind publiziert. In der Studie wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die mit Insulin allein oder mit Insulin plus Metformin nicht ausreichend therapiert waren (HbA <sub>1c</sub> mindestens 7,5 %). Da die Randomisierung stratifiziert nach der Vortherapie erfolgte, sind die Ergebnisse der Subgruppe mit Insulin plus Metformin als Vortherapie (ca. 70 %) grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Saxagliptin + Metformin in Kombination mit Humaninsulin geeignet.	Der G-BA erachtet die Studie CV181057 als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurz-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Von der Studie ist aber nur die erste Behandlungsphase über 24 Wochen verwertbar, da an deren Ende und vor Änderung der Therapieregime keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen.  Mit 24 Wochen ist der Vergleichszeitraum zu kurz und mit initial 455 Patienten zu klein, um belastbare Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten (v. a. mikrovaskuläre und makrovaskuläre diabetische Spätschäden) zu generieren. Zur Bewertung der Wirksamkeit werden ausschließlich Parameter des Blutzuckerstoffwechsels untersucht. Als wesentliches Ergebnis ergibt sich ein signifikant geringerer HbA <sub>1c</sub> -Wert für die Gruppe mit Saxagliptin + Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Insulin (Differenz zwischen den Behandlungsgruppen nach 24 Wochen im Mittel –0,34 %) und ein geringerer Bedarf an Insulin (im Mittel –2,7 Einheiten pro Tag). Für die Rate an Hypoglykämien, unerwünschten Ereignissen insgesamt und kardiovaskulären Ereignissen im Speziellen, die als unerwünschte Ereignisse erfasst	darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die

 $<sup>^{16}\</sup> B\ddot{A}K, KBV, AWMF.\ Nationale\ Versorgungs leitlinie\ The rapie planung\ Diabetes\ mellitus\ Typ\ 2. Version\ 1.0.\ Konsultations fassung.\ 2012$ 

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	wurden, fand sich kein signifikanter Unterschied.	arm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behand-
	Vom IQWiG wird am Design der Studie vor allem kritisiert, dass die Insulindosis in der ersten Studienphase konstant gehalten werden musste (solange nach festgelegten Kriterien keine dringliche oder notfallmäßige Änderung im Sinne einer Rescue-Medikation notwendig wurde); dies galt für beide Behandlungsarme in der Studie.	lung erhielten -keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Insgesamt kann die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatnutzens von Saxagliptin/Metformin
	Dieser Kritik stimmt die AkdÄ im Grundsatz zu. Bei der kombinierten Behandlung mit Insulin und oralen Antidiabetika ist auch in Leitlinien empfohlene klinische Praxis, die oralen Antidiabetika in maximaler Dosis zu geben und die Insulindosis flexibel und möglichst niedrig zu halten (2;10). Dies bedeutet, dass sowohl die Dosis als auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin; Mischinsulin) zeitnah und regelmäßig an die individuelle Stoffwechselsituation des Patienten angepasst werden sollte. In der einzigen Studie, die der pU für diese Indikation vorgelegt hat, ist somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard entsprechend gewählt worden.	in Kombination mit Insulin herangezogen werden.  Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität),) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen
	enten mit Diabetes, die wegen Alter oder kardiovaskulärer Erkrankungen für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen aufgrund möglicher auftretender Hypoglykämien nicht geeignet seien, ist nicht nachvollziehbar. Die Frequenz der Hypoglykämien ist stark abhängig von der Wahl des HbA <sub>1c</sub> -Zieles. Dieses sollte bei Patien-	(schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Sympto-

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	ten mit den beschriebenen Kriterien aber ohnehin so hoch ange- setzt werden, dass die Gefahr von Hypoglykämien minimiert wird.	in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf nicht ausgerichtet war. Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2. Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.  Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
IQWiG Dossier- bewer- tung, 2.7.2.3.1. Informati- onsbe-		möglich. Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen
schaffung	Informationsbeschaffung  Der pU scheint zwar alle ihm verfügbaren Informationen, die für die Nutzenbewertung von Interesse sein könnten, zur Verfügung ge-	Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).
Dossier zur Nut- zenbe- wertung, Modul 4A,	stellt zu haben. Es bleibt aber unverständlich, warum noch keine für die Nutzenbewertung relevanten Studienergebnisse (ausreichende Patientenzahl und Studiendauer patientenrelevanter Endpunkte) für die Kombination Saxaglipitin + Metformin verfügbar sind. Inwieweit die Studie SAVOR-TIMI 53 (11), in der Saxagliptin als Add-on zu etablierten medikamentösen Therapien an einem größeren Kollektiv von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte geprüft wird, bezüglich der vorliegenden Fragestellung aussagekräftige Daten liefert, ist offen.	Die Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin ist bis zum 2. Mai 2015 befristet. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die
Seite 82– 85	Die Häufigkeit von Hypoglykämien ist nicht transparent dargestellt. Eine prozentuale Angabe der betroffenen Patienten ist nicht ausreichend, sondern muss in Ereignissen pro Patient pro Jahr ange-	Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkennt-

	The state of the s	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	geben werden. Zusätzlich wird der HbA <sub>1c</sub> -Wert der Patienten mit Hypoglykämien benötigt, damit geklärt werden kann, ob eine zu starke HbA <sub>1c</sub> -Absenkung in einem Bereich, in dem kein patientenrelevanter Nutzen mehr erwartet werden kann (12) für die Hypoglykämien in der Vergleichsgruppe verantwortlich sein könnte. Weiterhin muss die Häufigkeit von Hypoglykämien in schwere und nicht schwere Ereignisse differenziert werden.	der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussa-
	Fazit  Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens der Kombination von Saxagliptin und Metformin in der Indikation "Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden" gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: Die vom pU vorgelegten Daten zeigen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin versus Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).	die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin/Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden. Aufgrund der Chronizität der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Dar-

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin/Metformin in der Indikation "Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren" gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: Die vom pU vorgelegten Daten zeigen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin versus Metformin + Insulin.	über hinaus sind seit Markteinführung von Saxagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass er eine Studie für Saxagliptin (SAVOR-TIMI) initiiert hat, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Diese soll bereits 2013 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens auf 2 Jahre für gerechtfertigt.

#### Literaturverzeichnis

- 1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
- 2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Strukturierte Schulungsprogramme. Langfassung. Konsulationsfassung:

http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\_therapieplanung/index\_html. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Konsulationsfassung Version 1.0, 29. August 2012. Zuletzt geprüft: 08. März 2013.

- 3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012: 344: e1369.
- Institut für Qualität 4. und Wirtschaftlichkeit Gesundheitswesen (IQWiG): im Saxagliptin/Metformin Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB https://www.igwig.de/download/A12-16\_Saxagliptin\_Metformin\_Nutzenbewertung\_35a\_SGB\_V.pdf. Köln, Auftrag A12-16, Version 1.0, Stand: 13. Februar 2013; IQWiG-Berichte-Nr. 152. Zuletzt geprüft: 08. März

2013.

- 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
- 6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Type 2 diabetes -The management of type 2 diabetes: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf. NICE, clinical guideline 87, London, Mai 2009. Zuletzt geprüft: 08. März 2013.
- 7. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A et al.: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\_Leitlinien/EBL\_Dm\_Typ2\_Update\_2008.pdf. Zuletzt geprüft: 08. März 2013.
- 8. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011; 343: d6898.
- 9. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M et al.: Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. Curr Med Res Opin 2012; 28: 513-523.
- 10. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH: Insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 2: S253-S259.

- 11. Cobble ME, Frederich R: Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 6.
- 12. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2011; 343: d4169.

## 5.3 Stellungnahme der Berlin-Chemie AG

Datum	<< 08.03.2013 >>	
Stellungnahme zu	<< Saxagliptin/Metformin / Komboglyze>>	
Stellungnahme von	<< BERLIN-CHEMIE AG >>	

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BERLIN-CHEMIE AG

Allgemeine Anmerkung

# Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

#### Zur Vergleichbarkeit von Glipizid mit Glimepirid bzw. Glibenclamid

Das IQWiG lehnt den Wirkstoff Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin bzw. Saxaglptin/Metformin-Kombinationen ab und begründet dies mit der fehlenden Evidenz für die Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid bzw. Glimepirid (IQWiG-Bericht Nr. 152, Vgl. 1). Diese Feststellung ist nicht sachgerecht und steht im Widerspruch zur Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 für die Wirkstoffe Glipizid, Glimepirid und Glibenclamid (GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge, Stand: 01.Juli 2012, vgl. 2; Stand: 01.01.2013, vgl. 3).

Voraussetzung für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 gemäß §35 SGB V ist die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit. Mit der Eingruppierung von Glipizid, Glimepirid und Glibenclamid in eine gemeinsame Gruppe der Stufe 2 hat der G-BA faktisch festgestellt, dass diese Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind (Vgl. 4). Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass das IWQiG Glipizid im Unterschied zu Glimepirid und Glibenclamid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkennt.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologischtherapeutisch vergleichbar.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann <sup>17</sup>.

Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

## Stellungnehmer: BERLIN-CHEMIE AG

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
(

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Literaturverzeichnis

- IQWiG. IQWiG-Berichte Nr. 152 Saxagliptin/Metformin Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB 5 [online] 13.02.2013 [Zugriff: 07.03.2013] URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13\_A12-16\_Saxagliptin-Metformin\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf
- GKV-Spitzenverband. Übersicht: Arzneimittel-Festbetragsfestsetzungsbeschlüsse (§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1, 2 und 3 SGB V) [online]. 01.07.2012 [Zugriff: 07.03.2013]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/zuzahlungsbef reiung/uebersichten arzneimittel/AZ Uebersicht Festbetragsfestsetzungen 120701.pdf
- 3. GKV-Spitzenverband. Arzneimittel-Festbeträge, Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe [online] 01.01.2013 [Zugriff: 07.03.2013] URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/arzneimittel\_festbetraege\_ueltere\_uebersichten\_/Beschlussuebersicht\_FB-Gruppen\_130101.pdf
- 4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX Festbetragsgruppenbildung. Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 21 Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 nach Anlage X der AM-RL sowie Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms [online]. 25.01.2010 [Zugriff: 07.03.13]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1188/2010-01-25-AMR-IX-Anpassungen\_ZD.pdf

## 5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	07.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin+Metformin/Komboglyze®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	Binger Straße 173
	55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Containing normalist.	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Februar 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die fixe Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) gibt [1].	
Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Bl genannt), ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Linagliptin (Trajenta®), das für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird [2], und nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.	
Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und mit dem G-BA in eine wissenschaftliche Diskussion einzusteigen.	
Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll und notwendig, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.	
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
Modul3, Seite 19	Kombination aus Saxagliptin und Metformin - Angabe einer alternativen Vergleichstherapie	
	BI unterstützt die Position, dass die Patientenpopulation, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss.	
	Für diese Patienten besteht ein bedeutender medizinischer Bedarf, da adäquate Therapiealternativen nicht zur Verfügung stehen [3].	
	Ein solcher Bedarf zeigt sich noch deutlicher in der oralen Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten, für die aufgrund von Leber- und/oder Niereninsuffizienz weder Metformin noch Sulfonylharnstoffe geeignet sind.	Sulfonylharnstoffe sind bei Vorliegen einer <i>schweren</i> Niereninsuffizienz kontraindiziert.
	Glinide und Glitazone sind nur noch in medizinisch begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse verordnungsfähig [4;5]. Alpha-Glucosidase-Hemmer wiederum spielen aufgrund der die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie etwa Übelkeit, Völlegefühl oder Blähungen [6] eine untergeordnete Rolle im deutschen Versorgungsalltag.	Gemäß Fachinformation sollte auch Kombogylze (Fixkombination Saxagliptin/Metformin) bei eingeschränkter Nierenfunktion (mäßig bis schwer eingeschränkte Nierenfunktion) sowie eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation zu Komboglyze). Im wissenschaftlichen Beurteilungsbericht der EMA zu Saxagliptin/Metformin findet sich die Aussage, dass Kombogylze bei mäßiger bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (S.22/23 EPAR) sowie bei Leberfunkti-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus diesen Gründen haben DPP-4-Inhibitoren für diese Patienten- population ein Alleinstellungsmerkmal. Dieser Position wurde bei der mündlichen Anhörung zur frühen Nutzenbewertung von Trajen- ta von verschiedenen Seiten zugestimmt [7].	onsstörungen kontrainidiziert ist. Der Einwand hat somit keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

#### Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13\_A12-16\_Saxagliptin-Metformin\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13\_A12-16\_Saxagliptin-Metformin\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf</a> (Abgerufen am: 15.02.2013)
- [2] Boehringer Ingelheim. SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. Verfügbar unter: <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm</a> (Abgerufen am: 01.03.2013)
- [3] Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Linagliptin (Trajenta®) Modul 3. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/92-975-134/2012-08-30\_Modul3A\_Linagliptin.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/92-975-134/2012-08-30\_Modul3A\_Linagliptin.pdf</a> (Abgerufen am: 01.02.2013)
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17\_AM-RL3\_Glinide\_TrG.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17\_AM-RL3\_Glinide\_TrG.pdf</a> (Abgerufen am: 01.02.2013)
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 vom 17. Juni 2010. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17">http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17</a> AM-RL3 Glitazone BAnz.pdf (Abgerufen am: 01.02.2013)
- [6] Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999 Jun;22(6):960-4.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhoerung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Linagliptin. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-37/2013-01-08-Wortprotokoll\_Linagliptin.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-37/2013-01-08-Wortprotokoll\_Linagliptin.pdf</a> (Abgerufen am: 01.03.2013)

Datum	<< 06. März 2013>>	
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin / Komboglyze®	
Stellungnahme von	Dr. Gerhard Klausmann	
	Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V.	
	Hainenbachstr. 25	
	89522 Heidenheim	

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung

Stellungnehmer: Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V.

	(
nation von Saxagliptin mit Metformin einen Zusatznutzen in Abrede – sowohl im Vergleich mit der Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff als auch für die Anwendung als Kombinationspartner von Insulin. Demgegenüber ist der Autor dieser Stellungnahme davon überzeugt, dass für die Fixdosiskombination von Saxagliptin mit Metformin ein Zusatznutzen besteht. Als be-	F V S F t E r

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Saxagliptin plus Metformin behandelt werden, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin/Metformin + Humaninsulin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin und Insulin allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Der Zusatznutzen von Saxagliptin wird durch die Studie D1680C00001 belegt, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde [4]. Die Studie ergab für Saxagliptin eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Senkung und Vorteile hinsichtlich der Hypoglykämieraten und der Entwicklung des Körpergewichts [4]. Die Einschätzung des IQWiG, eine Vergleichbarkeit von Glipizid mit den anderen Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid sei nicht gegeben, ist klinisch und wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Drei Vergleichsstudien, die eine Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid ergaben [5-7], werden vom IQWiG aufgrund einer Studiendauer von weniger als 24 Wochen als nicht interpretierbar angesehen. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden, da

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologischtherapeutisch vergleichbar. Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gerade die frühe Phase einer Therapie sich besonders zur Beurteilung ihrer Wirksamkeit und Risiken eignet. Das IQWiG stützt seine Argumentation unter anderem auf eine "zumindest numerisch stärkere Blutzuckersenkung unter Glibenclamid" und verlässt damit das Feld wissenschaftlicher Kriterien der Beurteilung von Therapiestrategien: Nicht-signifikante Beobachtungen können für eine wissenschaftliche Bewertung nicht herangezogen werden.	
Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Vergleichsstudie auch in Deutschland zugelassen und verfügbar. Dass Glipizid in Deutschland aktuell nicht verfügbar ist, kann für die Bewertung keine Rolle spielen. Bei Glipizid handelt es sich derzeit um den weltweit am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoff, während Glibenclamid in vielen Ländern nicht mehr erhältlich ist. Es gibt keinerlei Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Glipizid und anderen Sulfonylharnstoffen. Auch in der Meilenstein-Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) wurde Glipizid gleichberechtigt neben Glibenclamid und Chlorpropamid verwendet [8].	
Vor großer Bedeutung erscheint aus meiner Sicht auch der Aspekt der Therapiesicherheit. Es gibt zahlreiche Belege, die den	

\_\_\_

<sup>18</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

#### Allgemeine Anmerkung

Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko attestieren – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [9-11]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben eher im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [12]. Für Deutschland wurde sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe berichtet [13]. Hingegen findet sich bei GLP-1-basierte Therapieansätzen kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko [3,14-17].

Das IQWiG führt an, in der Fachinformation zu Glibenclamid seien kardiovaskuläre Vorerkrankungen und höheres Alter nicht als Gegenanzeigen aufgeführt. Deshalb sei nicht davon auszugehen, dass "Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet" sind. Jedoch sind schwere Hypoglykämien mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [18,19].

Eine umfangreiche Analyse mit mehr als 100.000 Patienten konnte darüber hinaus ein spezifisches kardiovaskuläres Risiko der Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit Metformin evaluieren [20]. Bei Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte waren die Gesamtmortalität (HR 1.27 [1.18–1.36; p < 0.001]), die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,26 [1,14–1,39; p = 0.001]) und

## Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

In der Studie von Holmann 2008, Zitat [12], werden keine Hypoglykämieraten im 10 Jahres Follow-up der UKPDS berichtet, sondern Risikoreduktionen für kardio- und mikrovaskuläre Endpunkte. Die Risikoreduktionen für mikrovaskuläre Endpunkte blieben im intensiven Therapiearm der UKPDS in der Nachbeobachtungsphase für die mit Sulfonylharnstoff und Insulin behandelten Patienten bestehen.

Die zitierte Hypoglykämierate stammt aus der Publikation UKPDS 34 1998:

"Over 10 years of follow-up among patients taking therapy as allocated, the proportions of patients per year who had one or more major hypoglycaemic attacks in the conventional, chlorpropamide, glibenclamide, insulin, and metformin groups were 0.7 %, 0.6 %, 2.5 %, 0.3 %, and 0 % respectively; for any hypoglycaemic episode the corresponding proportions were 0.9 %, 12.1 %, 17.5 %, 34.0 %, and 4.2 %."

Der systematische Review von Bolen et al. 2007 [9] berichtet Hypoglykämieraten von Sulfonylharnstoffen versus Metformin und Glitazonen und konstatiert eine absolute Differenz zwischen Metformin und Glitazonen versus SH von 5-10%, Gliptine werden nicht untersucht.

Zoungas 2010 [18]: Sekundäre Auswertung der ADVANCE –Studie, untersucht retrospektiv den Zusammenhang zwischen dem Auftreten schwerer Hypoglykämien und vaskulären Ereignissen. Die Autoren finden eine Assoziation zwischen dem Auftreten vaskulärer Ereignisse (inklusive Tod kardiovaskulärer und jeglicher Ursache) und Hypoglykämien. Dabei zeigt sich weder ein zeitlicher Zusammenhang noch ein dosisabhängiger Effekt (Anzahl der Hypoglykämien). Sie schlussfolgern

#### Allgemeine Anmerkung

der kombinierte Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod (1,29 [1,20–1,39: p < 0.001]) erhöht [20]. Auch eine unlängst publizierte Studie mit annähernd 85.000 Patienten kommt zum Ergebnis eines erhöhten kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoffen [21]. Ebenso berichtet eine große Metaanalyse zur Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin über ein erhöhtes Risiko für Gesamtsterblichkeit (Relatives Risiko [RR] 1,19 [0,88–1,62]), kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 1.29 [0.73–2.27]) und den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen/Todesfällen (RR 1.43 [1.10–1.85]) [22]. Diese Ergebnisse werden von einer weiteren, kürzlich publizierten Metaanalyse bestätigt [23].

Demgegenüber ergab eine Metaanalyse von 70 Studien mir mehr als 40.000 Patienten, dass DPP-4-Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Plazebo und anderen Blutglukosesenkenden Substanzen reduzieren [24]. Für größere kardiovaskuläre Ereignisse betrug das relative Risiko unter DPP-4-Hemmung 0,71, für Myokardinfarkte 0,77 und für Schlaganfälle sowie Gesamtmortalität 0,60 [24]. Vor diesem Hintergrund ist ein deutlicher Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers erkennbar: niedriges Hypoglykämie-Risiko, günstige Gewichtsentwicklung und vorteilhaftes kardiovaskuläres Risikoprofil.

#### Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

ein kausaler Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und schwerwiegenden vaskulären Ereignissen könne nicht ausgeschlossenenden, wahrscheinlicher sei aber, dass schwerwiegende Hypoglykämien ein Marker für eine Anfälligkeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sei.

Zu Saxagliptin (in Kombination mit Metformin) liegen wie für alle Gliptine bisher noch keine Ergebnisse aus hochwertigen Langzeitstudien vor, welche eine erhöhtes oder verringertes kardiovaskuläres Risiko ausschließen oder bestätigen können.

Im Gegensatz hierzu ergeben sich aus randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien, in denen die heute verfügbaren Sulfonylharnstoffe im Rahmen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie eingesetzt worden sind, keine Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe generell das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (ADVANCE, UKPDS). In diesen Studien wurde unter einer Sulfonylharnstoff basierten Therapie ein verringertes Risiko für mikrovaskuläre Folgekomplikationen des Diabetes mellitus gefunden. Entsprechende Daten liegen für Gliptine (z.B: Saxagliptin, in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Aus überwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien, bei denen grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist, ergeben sich uneinheitliche Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Es finden sich ebenso große Beobachtungsstudien, die ein solches Risiko nicht bestätigen z.B. Kahler et al. Impact of Oral Antihyperglycemic Therapy on All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes in the Veterans Health Administration Diabetes Care 30:1689–1693, 2007.
Im gemeinsamen Positionspapier der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der American Diabetes Association (ADA) haben DPP-4-Hemmer einen festen Stellenwert, wobei auch hier der Vermeidung von Hypoglykämien ein besonderes Augenmerk gilt [25]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie "Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes" weist in ihrer Konsultationsfassung vom 29. August 2012 explizit darauf hin, dass langwirkende Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen können; hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGRF < 60 ml/min) gefährdet [26]. Als "wichtige Hinweise" formuliert die Nationale VersorgungsLeitlinie, dass	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.  Nach den Therapiehinweisen des G-BA sind Metformin, Sulfonylharnstoffe und auch Insulin die vorrangig einzusetzenden Therapien. Nur wenn Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichender Blutzuckerkontrolle nicht angewendet werden können, kommt der Einsatz von Gliptinen in Betracht.
• Sulfonylharnstoffe für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Diabetiker als weniger geeignet erscheinen,	Detractif.
• ihre Wirksamkeit im Behandlungsverlauf nachlässt,	
• Sulfonylharnstoffe aufgrund des in mehreren (UKPDS, ADOPT) Studien gezeigten Therapieversagens für eine langfristige Therapie weniger geeignet sind,	
• es bei der Kombination von Glibenclamid und Metformin Hinwei-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
se auf negative Auswirkungen auf die Mortalität gibt und	
• die Kombination aus Glibenclamid und Metformin deshalb nicht empfohlen werden kann [26].	
Wörtlich heißt es: " weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen" [26].	
In seiner Einschätzung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin als Kombinationspartner von Insulin moniert das IQWiG hier das Studiendesign, demzufolge die Vorbehandlung (Insulin, gegebenenfalls mit Metformin) unverändert fortgeführt wurde. Deshalb, so das IQWiG, seien Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin nicht möglich. Dem ist zu entgegnen, dass der Effekt einer Add-on-Therapie nur durch Beibehaltung der Insulindosis zu ermitteln ist.	Der G-BA erachtet die Studie CV181057 als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien <sup>19</sup> üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen

 $<sup>^{19}\</sup> B\ddot{A}K, KBV, AWMF.\ Nationale\ Versorgungs leitlinie\ The rapie planung\ Diabetes\ mellitus\ Typ\ 2. Version\ 1.0.\ Konsultations fassung.\ 2012$ 

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Interventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten -keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Insgesamt kann damit die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatnutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.
	Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtze-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	rebraler Mortalität),) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie). Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf nicht ausgerichtet war.
	Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.
	Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.
	Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.
	Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).
Zweifel an der Stringenz der Kriterien der Nutzenbewertungen des IQWIG ergeben sich auch aus der Einlassung in der erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zu Linagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 144, 29.11.2012). Hier nämlich bezog das IQWiG eine Vergleichsstudie von Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin mit der Begründung nicht ein, dass die Dosis des Sulfonylharnstoffs gemäß den Blutglukosewerten angepasst wurde – übrigens in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Fachinformationen. Weiter ist zu kritisieren, dass das IQWiG der Fixkombination von Saxagliptin und Metformin aufgrund nicht nachvollziehbarer und fehlender wissenschaftlicher Kriterien einen Zusatznutzen für Patienten abspricht, nationale und internationale Leitlinien ignoriert und Patienten in Deutschland den Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie der Diabetes verwehrt.	Dieser Einwand hat keine Konsequrenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Literaturverzeichnis

- 1. Yang LP. Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. Drugs 2012;72:229-248
- 2. Schwartz SL. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on recent studies. Ann Med 2012;44:157-169
- 3. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care 2009;32:1649-1655
- 4. Goke 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;64:1619-1631
- 5. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulindependent diabetes mellitus. Clin Ther 1993;15:1031-1040
- 6. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. Diabetes Care 1992;15:75-80
- 7. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 1994;17:45-49
- 8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853
- 9. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399
- 10. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121
- 11. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342
- 12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
- 13. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012;35:972-975
- 14. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. Int J Clin Pract 2012;66:731-740
- 15. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007;30:890-895

- 16. Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study. Diabetes Obes Metab 2009;11:978-986
- 17. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2011;13:65-74
- 18. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418
- 19. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-1572
- 20. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-1908
- 21. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and Other Important Diabetes-Related Outcomes With Insulin vs Other Antihyperglycemic Therapies in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:668-677
- 22. 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;31:1672-1678
- 23. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res 2013:Epub ahead of print. January 4, 2013, doi: 2010.1177/1479164112465442
- 24. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2012
- 25. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012;55:1577-1596
- 26. Abholz HH, Egidi G, Gries A, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes (Konsultationsfassung 29. August 2012). Verfügbar unter <a href="http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf">http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf</a> (zuletzt aufgerufen am 28.2.2012)

### 5.6 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	05.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

#### Stellungnehmer:

### Allgemeine Anmerkung

Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen des DPP-4-Inhibitors Saxagliptin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoff-Derivaten. Darüber hinaus gibt es Vorteile der DPP-4 Inhibitoren bei schwerer Niereninsuffizienz gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten, bei denen letztere sogar kontraindiziert sind. Im Übrigen verweist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu Vergleichen zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffderivaten, besonders auch auf den möglichen Zusatznutzen bezüglich des kardiovaskulären Sicherheitsprofils der DPP-4 Inhibitoren (2-5).

### Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine für den Patienten / für die Patientin spürbare Linderung und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (relevante Vermeidung bestätigter, nicht schwerer Hypoglykämien) werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des Nutzens bewertet.

Die Studie CV181057 ist methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel (siehe Abschnitt A-Tragende Gründe zum Beschluss, Seite 13 ff) nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)

Dieser Zusatznutzen wird überzeugend durch Studien belegt, in denen der Sulfonylharnstoff Glipizid als Vergleichssubstanz zu Saxagliptin eingesetzt wurde. Das IQWiG lehnt Glipizid als Komparator ab und begründet seine Entscheidung mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid. Die DDG weist darauf hin, dass Glipizid der weltweit am meisten eingesetzte Sulfonylharnstoff ist und dass Glibenclamid in vielen Ländern nicht mehr erhältlich ist. Aus diesem Grund wurde als Sulfonylharnstoff als Vergleichssubstanz zum DPP-4 Inhibitor, wie in zahlreichen anderen Studien auch, Glipizid gewählt und ist auch dazu uneingeschränkt geeignet. Zum Zeitpunkt der Studienplanung für die relevanten Studien hatte Glipizid eine Zulassung in Deutschland, was in der Bewertung nicht berücksichtigt und sogar verschwiegen wird. Die im Dossier des Herstellers zitierten Studien belegen überzeugend die Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid (6-12). Die Entscheidung, diese Studien wegen ihrer zu kurzen Studiendauer (weniger als 24 Wochen, (6-8) nicht anzuerkennen, ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, da in der klinischen Praxis vor allem diese Phase für die Einschätzung von Wirksamkeit und Risiken der Therapie besonders wichtig ist.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologischtherapeutisch vergleichbar.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann<sup>20</sup>.

Die vergleichende Studie (D1680C00001) des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG lässt in seiner Bewertung aufgrund seiner lediglich formalen Herangehensweise völlig außer Acht, dass Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien auslösen können. Auch die Möglichkeit der Gabe einer Standarddosis eines DPP-4 Inhibitors im Gegensatz zur notwendigen individuellen Dosisfindung mit anfänglicher Titration bei Sulfonylharnstoffbehandlung trägt zur Arzneimittelsicherheit bei und wird von der DDG als Zusatznutzen gesehen (13). Hinzu kommt, dass Saxagliptin, ähnlich wie andere DPP-4 Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion, eine Zulassungserweiterung und Vorteile gegenüber Glibenclamid und Glimepirid hat. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland hat ergeben, dass sich in den letzten 10 Jahren die Inzidenz an notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes erhöht hat. Hierfür ist unter anderem der Einsatz von Sulfonylharnstoffen mit verantwortlich (14).	Sulfonylharnstoffe sind bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz kontraindiziert. Nach dem im Stellungnahme befindlichen Entwurf eines Therapiehinweise zu den Gliptinen wird ihr Einsatz nur für besondere Einzelfallkonstellationen als wirtschaftlich betrachtet: Wenn eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist, kann die Kombinationstherapie mit einem Gliptin bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Der nachgewiesene Langzeitnutzen und das Hypoglykämierisiko einer Insulintherapie sind dabei abzuwägen gegen den unbekannten Langzeitnutzen und -schaden einer Kombinationstherapie mit Gliptinen.Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beein-flussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Kombination aus drei blut-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.
In der Anwendung der Fixdosiskombination Saxagliptin mit Metformin zusammen mit Insulin folgt die DDG nicht der Einschätzung des IQWiG und geht davon aus, dass beide Studienarme in der Tat gut vergleichbar sind. Aus diesem Grund ist die niedrigere Inzidenz an Hypoglykämien in der mit der Fixdosis und Insulin behandelten Gruppe klinisch relevant (15). Auch andere Studien mit DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit Metformin und Insulin haben weniger Hypoglykämien bei der Behandlung mit DPP-4 Inhibitoren gezeigt (16,17).	Der G-BA erachtet die Studie CV181057 als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien <sup>21</sup> üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewertung eines Zusatz-

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Therapieplanung Diabetes mellitus Typ 2.Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	nutzens nicht geeignet. Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Interventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten -keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Insgesamt kann damit die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatnutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.
	Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität),) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkran-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	kung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie). Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf nicht ausgerichtet war.
	Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.
	Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.
	Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.
	Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit In-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sulin. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).
Zusammenfassend ist zu kritisieren, dass die Entscheidung des IQWiG, auf Grund eines sachfremden, formalen Kriteriums und ohne weitere wissenschaftliche Beurteilung den Zusatznutzens einer Kombinationstherapie Saxagliptin und Metformin auszuschließen, falsch ist und international anerkannte Standards ignoriert.	

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Literaturverzeichnis

- https://www.iqwig.de/download/A12 Saxagliptin Metformin Nutzenbewertung 35a SGB V.pdf
- 2. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012; 380(9840): 475-83
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011; 32(15): 1900-8
- 4. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. Ann Intern Med. 2012; 157(9): 601-10
- Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trias. Diabetes ObesMetab. 2013; 15(2): 112-20
- 6. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. Diabetes Care 1992; 15(1): 75-80
- 7. Kilo C, Meenan A, Bloomgarden Z. Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. ClinTher 1992; 14(6): 801-812
- 8. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Ther 1993; 15(6): 1031-1040
- 9. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide: glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 1994; 17(1): 45-49
- Kitabchi AE, Kaminska E, Fisher JN, Sherman A, Pitts K, Bush A et al. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med Sci 2000; 319(3): 143-148
- 11. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. Curr Med Res Opin 1985; 9(10): 676-680
- 12. Harrower AD, Wong C. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. Diabetes Res 1990; 13(1): 19-21
- 13. <a href="http://www.deutsche-diabetes-gesell-gesell-">http://www.deutsche-diabetes-gesell-</a>

<u>sell-</u> <u>schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\_DDG\_IQWiG\_2012\_12\_0</u> 6.pdf

- 14. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care. 2012; 35(5): 972-5
- 15. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as addon therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin.Curr Med Res Opin. 2012; 28(4): 513-23
- Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S.Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res. 2008; 40(6): 427-30
- 17. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V.Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2013; 15(3): 252-7

# 5.7 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	<< 06. März 2013>>
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin / Komboglyze®
Stellungnahme von	Prof. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de
	Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinolgie/ Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg
	Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Vorstandsvorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München
	PrivDoz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist - Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München
	PrivDoz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung der Fixdosiskombination von Saxagliptin mit Metformin einen Zusatznutzen in Abrede – sowohl im Vergleich mit der Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff als auch für die Anwendung als Kombinationspartner von Insulin. Demgegenüber sind die Autoren dieser Stellungnahme davon überzeugt, dass für die Fixdosiskombination von Saxagliptin mit Metformin ein Zusatznutzen besteht. Als besondere Vorteile des DPP-4-Hemmers Saxagliptin sind die Gewichtsneutralität und das niedrige Hypoglykämierisiko zu nennen [1-3].	Diese Stellungnahme entspricht der Stellungnahme von Dr. Gerhard Klausmann / Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V. Ausführungen zu den vorgetrangenen Argumenten siehe dort (Seite 175 ff.).
Der Zusatznutzen von Saxagliptin wird durch die Studie D1680C00001 belegt, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde [4]. Die Studie ergab für Saxagliptin eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Senkung und Vorteile hinsichtlich der Hypoglykämieraten und der Entwicklung des Körpergewichts [4]. Die Einschätzung des IQWiG, eine Vergleichbarkeit von Glipizid mit den anderen Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid sei nicht gegeben, ist klinisch und wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Drei Vergleichsstudien, die eine Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid ergaben [5-7], werden vom IQWiG aufgrund einer Studiendauer von weniger als 24 Wochen als nicht interpretierbar angesehen. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden, da gerade die frühe Phase einer Therapie sich besonders zur Beurteilung ihrer Wirksamkeit und Risiken eignet. Das IQWiG stützt seine Argumentation unter anderem auf eine "zumindest numerisch stärkere Blutzuckersenkung unter Glibenclamid" und verlässt damit das Feld wissenschaftlicher Kriterien der Beurteilung von Therapiestrategien: Nichtsignifikante Beobachtungen können für eine wissenschaftliche Bewertung nicht herangezogen werden.	
Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Vergleichsstudie auch in Deutschland zugelassen und verfügbar. Dass Glipizid in Deutschland aktuell nicht verfügbar ist, kann für die Bewertung keine Rolle spielen. Bei Glipizid handelt es sich derzeit um den weltweit am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoff, während Glibenclamid in vielen Ländern nicht mehr erhältlich ist. Es gibt keinerlei Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Glipizid und anderen Sulfonylharnstoffen. Auch in der Meilenstein-Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) wurde Glipizid gleichberechtigt neben Glibenclamid und Chlorpropamid verwendet [8].	
Vor großer Bedeutung erscheint aus unserer Sicht auch der Aspekt der Therapiesicherheit. Es gibt zahlreiche Belege, die den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko attestieren – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [9-11]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben eher im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [12]. Für Deutschland wurde sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe berichtet [13]. Hingegen findet sich bei GLP-1-basierte Therapieansätzen kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko [3,14-17].	
Das IQWiG führt an, in der Fachinformation zu Glibenclamid seien kardiovaskuläre Vorerkrankungen und höheres Alter nicht als Gegenanzeigen aufgeführt. Deshalb sei nicht davon auszugehen, dass "Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet" sind. Jedoch sind schwere Hypoglykämien mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [18,19].	
Eine umfangreiche Analyse mit mehr als 100.000 Patienten konnte darüber hinaus ein spezifisches kardiovaskuläres Risiko der Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit Metformin evaluieren [20]. Bei Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte waren die Gesamtmortalität (HR 1.27 [1.18–1.36; p < 0.001]), die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,26 [1,14–1,39; p = 0.001]) und der kombinierte Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod (1,29 [1,20–1,39: p < 0.001]) erhöht [20]. Auch eine unlängst publizierte	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie mit annähernd 85.000 Patienten kommt zum Ergebnis eines erhöhten kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoffen [21]. Ebenso berichtet eine große Metaanalyse zur Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin über ein erhöhtes Risiko für Gesamtsterblichkeit (Relatives Risiko [RR] 1,19 [0,88–1,62]), kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 1.29 [0.73–2.27]) und den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen/Todesfällen (RR 1.43 [1.10–1.85]) [22]. Diese Ergebnisse werden von einer weiteren, kürzlich publizierten Metaanalyse bestätigt [23].	
Demgegenüber ergab eine Metaanalyse von 70 Studien mir mehr als 40.000 Patienten, dass DPP-4-Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Plazebo und anderen Blutglukose-senkenden Substanzen reduzieren [24]. Für größere kardiovaskuläre Ereignisse betrug das relative Risiko unter DPP-4-Hemmung 0,71, für Myokardinfarkte 0,77 und für Schlaganfälle sowie Gesamtmortalität 0,60 [24]. Vor diesem Hintergrund ist ein deutlicher Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers erkennbar: niedriges Hypoglykämie-Risiko, günstige Gewichtsentwicklung und vorteilhaftes kardiovaskuläres Risikoprofil.	
Im gemeinsamen Positionspapier der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der American Diabetes Association (ADA) haben DPP-4-Hemmer einen festen Stellenwert, wobei auch hier der Vermeidung von Hypoglykämien ein besonderes Augenmerk gilt [25]. Die Nationale Versor-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gungsLeitlinie "Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes" weist in ihrer Konsultationsfassung vom 29. August 2012 explizit darauf hin, dass langwirkende Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen können; hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGRF < 60 ml/min) gefährdet [26]. Als "wichtige Hinweise" formuliert die Nationale Versorgungs-Leitlinie, dass	
• Sulfonylharnstoffe für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Diabetiker als weniger geeignet erscheinen,	
• ihre Wirksamkeit im Behandlungsverlauf nachlässt,	
• Sulfonylharnstoffe aufgrund des in mehreren (UKPDS, ADOPT) Studien gezeigten Therapieversagens für eine langfristige Therapie weniger geeignet sind,	
• es bei der Kombination von Glibenclamid und Metformin Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität gibt und	
• die Kombination aus Glibenclamid und Metformin deshalb nicht empfohlen werden kann [26].	
Wörtlich heißt es: " weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktions-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
störungen" [26].	
In seiner Einschätzung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin als Kombinationspartner von Insulin moniert das IQWiG hier das Studiendesign, demzufolge die Vorbehandlung (Insulin, gegebenenfalls mit Metformin) unverändert fortgeführt wurde. Deshalb, so das IQWiG, seien Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin nicht möglich. Dem ist zu entgegnen, dass der Effekt einer Add-on-Therapie nur durch Beibehaltung der Insulindosis zu ermitteln ist.	
Zweifel an der Stringenz der Kriterien der Nutzenbewertungen des IQWIG ergeben sich auch aus der Einlassung in der erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zu Linagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 144, 29.11.2012). Hier nämlich bezog das IQWiG eine Vergleichsstudie von Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin mit der Begründung nicht ein, dass die Dosis des Sulfonylharnstoffs gemäß den Blutglukosewerten angepasst wurde – übrigens in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Fachinformationen.	
Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme kritisieren, dass das IQWiG der Fixkombination von Saxagliptin und Metformin aufgrund nicht nachvollziehbarer und fehlender wissenschaftlicher Kriterien einen Zusatznutzen für Patienten abspricht, nationale und internationale Leitlinien ignoriert und Patienten in Deutschland den Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie der Diabetes verwehrt.	

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Literaturverzeichnis

- 1. Yang LP. Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. Drugs 2012;72:229-248
- 2. Schwartz SL. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on recent studies. Ann Med 2012;44:157-169
- 3. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care 2009;32:1649-1655
- 4. Goke 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;64:1619-1631
- 5. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulindependent diabetes mellitus. Clin Ther 1993;15:1031-1040
- 6. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. Diabetes Care 1992;15:75-80
- 7. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 1994;17:45-49
- 8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853
- 9. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399
- 10. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121
- 11. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342
- 12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
- 13. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012;35:972-975
- 14. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. Int J Clin Pract 2012;66:731-740
- 15. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007;30:890-895

- 16. Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study. Diabetes Obes Metab 2009;11:978-986
- 17. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2011;13:65-74
- 18. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418
- 19. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-1572
- 20. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-1908
- 21. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and Other Important Diabetes-Related Outcomes With Insulin vs Other Antihyperglycemic Therapies in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:668-677
- 22. 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;31:1672-1678
- 23. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res 2013:Epub ahead of print. January 4, 2013, doi: 2010.1177/1479164112465442
- 24. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2012
- 25. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012;55:1577-1596
- 26. Abholz HH, Egidi G, Gries A, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes (Konsultationsfassung 29. August 2012). Verfügbar unter <a href="http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf">http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf</a> (zuletzt aufgerufen am 28.2.2012)

# 5.8 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	07.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin – Komboglyze <sup>®</sup> , Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH
	Johnson & Johnson Platz 1
	41470 Neuss
	Rüdiger Sandtmann, Dr. med. Franz Böhme

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung  Janssen-Cilag ist ein forschender Arzneimittelhersteller, der in dem Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 neue Arzneimittel entwickelt und klinische Studien durchführt. Vor diesem Hintergrund möchten wir gerne wie folgt Stellung nehmen.  Hintergrund  Saxagliptin/Metformin (Handelsname Komboglyze®) ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen für die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus a) bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden; b) Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) angezeigt; c) Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) angezeigt [1].  Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. In seiner Bewertung vom 13.02.2013 kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich aufgrund fehlender relevanter Daten kein Beleg für einen Zusatznutzen der Fixkombination aus Saxagliptin	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 214 ff.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(wild voil) G-DA ausgeluit)
und Metformin ergibt [2].	
Wir, die Janssen-Cilag GmbH, beziehen Stellung zu verschiedenen Aussagen in der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin. Dies betrifft folgende Punkte:	
1) Andere Antidiabetika als alternative Vergleichstherapie: Der pharmazeutische Unternehmer benennt die Kombinationsbehandlung von Metformin plus andere DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie, und zwar für Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist, bei denen eine Insulintherapie jedoch noch nicht angezeigt ist. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers bezieht sich diese Einschränkung der Patientenpopulation hauptsächlich auf die am häufigsten bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachtete Nebenwirkung der Hypoglykämien. Der pharmazeutische Unternehmer benennt hierzu mehrere Risikofaktoren wie beispielsweise höheres Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Dieser	
Argumentation folgt das IQWiG nicht.  2) Kombinationsbehandlung mit Insulin: Zum Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin legt der	
(CV181057) vor. Das IQWiG vertritt die Ansicht, dass diese Studie	
· ·	
· ·	
Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin legt der pharmazeutische Unternehmer eine direkt vergleichende Studie	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
tung des IQWiG folgt dieser Betrachtung nicht.	
<ol> <li>Therapiezufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt: Das IQWiG konstatiert, dass Therapiezufriedenheit nicht als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen sei.</li> <li>Stellenwert einer Insulindosisreduktion: Der pharmazeutische Unternehmer führt an, dass im Behandlungsarm Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin in der Studie CV181057 nach 52 Wochen durchschnittlich 1,86 IE Insulin weniger appliziert wurden. Das IQWiG nimmt keine Stellung zur klinischen Wertigkeit einer Insulindosisreduktion.</li> </ol>	
6) Kosten für zusätzliche notwendige Leistungen: Der pharmazeutische Unternehmer stellt fest, dass bei der Applikation von Insulin Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das IQWiG nicht folgen.	
Im Folgenden nehmen wir hierzu detailliert Stellung.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seiten 4, 9, 19	1) Andere Antidiabetika als alternative Vergleichstherapie	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
, , , , , ,		(
	Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gibt es eine Patientenpopulation, die für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Sulfonylharnstoff) nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation nennt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin und DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die fehlende Eignung für Sulfonylharnstoffe sieht der pharmazeutische Unternehmer hauptsächlich aufgrund eines möglichen Auftretens von Hypoglykämien und benennt hierzu mehrere Risikofaktoren, z. B. höheres Lebensalter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Dieser Argumentation folgt das IQWiG nicht. Als alleinige Begründung führt das IQWiG an, dass es in der Fachinformation von Glibenclamid für die vom pharmazeutische Unternehmer genannten Patientengruppen keine Gegenanzeigen gibt.	Sulfonylharnstoffe sind bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz kontraindiziert. In der Monotherapie besteht kein breites Einsatzgebiet für diese Patienten, da sich diese in der Regel in einem fortgeschrittenen Diabetesstadium befinden, welches nicht mehr mit einer Monotherapie zu behandeln ist. Nach dem im Stellungnahme befindlichen Entwurf eines Therapiehinweise zu den Gliptinen wird ihr Einsatz nur für besondere Einzelfallkonstellationen als wirtschaftlich betrachtet:  Wenn eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist, kann die Kombinationstherapie mit einem Gliptin bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.  Der nachgewiesene Langzeitnutzen und das Hypoglykämierisiko einer Insulintherapie sind dabei abzuwägen gegen den unbekann-
	In ihrem aktuellen gemeinsamen Positionspapier weisen die American Diabetes Association (ADA) und die European Association for the Study of Diabetes (EASD) auf folgende Sachverhalte hin: "Aufgrund der Häufigkeit, mit der Typ-2-Diabetes-Patienten eine Atherosklerose ausbilden, sind optimale Strategien für Patienten mit	ten Langzeitnutzen und -schaden einer Kombinationstherapie mit Gliptinen.Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe

Seiten 4, 9, 19	1) Andere Antidiabetika als alternative Vergleichstherapie	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorhandener koronarer Herzkrankheit (KHK) oder einem erhöhten Risiko dafür von Bedeutung. Da Hypoglykämie eine myokardiale Ischämie verschlimmern und Herzrhythmusstörungen verursachen kann, sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden" [3]. Weiterhin heißt es: "Nierenerkrankungen sind bei Typ-2-Diabetes hochgradig prävalent und bei rund 20 bis 30 % der Patienten tritt eine mäßige bis schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf (eGFR < 60 ml/min). Bei Personen mit progressiver Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes multifaktorielles Risiko für Hypoglykämien" [3]. Die evidenzbasierte NationaleVersorgungsleitlinie (NVL) Therapieplanung bei Typ 2 Diabetes führt neben einer Gewichtszunahme unter anderem folgende Argumente gegen den Einsatz von Sulfonylharnstoffen an: a) Hypoglykämiegefahr, insbesondere bei älteren Patienten, Polypharmazie und Einschränkung der GFR, b) höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität, c) höheres vaskuläres Risiko in der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen und d) Nachlassen der Wirksamkeit im Behandlungsverlauf [4]. Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) sind evidenzbasierte medizinische Handlungsempfehlungen für die strukturierte medizinische Versorgung. Diese Leitlinien basieren per definitionem auf einer systematischen Literaturrecherche; den Ergebnissen werden Evidenz- und/oder Empfehlungseinstufungen zugeordnet [5].	und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.

Seiten 4, 9, 19	1) Andere Antidiabetika als alternative Vergleichstherapie	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Fachinformation von Glibenclamid ist die schwere Einschränkung der Nierenfunktion eine Gegenanzeige für den Einsatz des Sulfonylharnstoffderivats [6]. Sulfonyharnstoffe sind bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert, da die Gefahr protrahierter Hypoglykämien besteht. Folgende besonderen Warnhinweise werden in der Fachinformation aufgeführt: "Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder mit einer Unterfunktion der Schilddrüse, der Hypophyse oder der Nebennierenrinde ist besondere Vorsicht geboten" und "Bei Patienten im höheren Lebensalter besteht die Gefahr einer prolongierten Hypoglykämie"[6]. Hypoglykämie ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Glibenclamid [6]. Diese kann bei Glibenclamid protrahiert verlaufen und zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen [6].	
	Nach gegenwärtiger Datenlage gilt es als gesichert, dass Hypogly- kämien als schwere und potentiell tödliche Komplikation unter eini- gen anderen antidiabetischen Substanzen (zum Beispiel den DPP- 4-Inhibitoren) seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen [4]. Dieser Unterschied ist ein substanzieller Zusatznutzen für Patienten mit Typ 2 Diabetes und darf nicht ignoriert werden [7]. Dies gilt ins- besondere dann, wenn es bei schwerer Niereninsuffizienz Vorteile anderer antidiabetischer Substanzen gegenüber Sulfonylharnstoff- derivaten gibt [7]; Sulfonylharnstoffe sind bei schwerer Niereninsuf-	

Seiten	1) Andere Antidiabetika als alternative Vergleichstherapie	Ergebnis nach Prüfung
4, 9, 19		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	fizienz kontraindiziert [6]. Der Einsatz alternativer antidiabetischer Substanzen kann daher für viele Patienten zur sicheren Erreichung ihres Therapieziels vorteilhaft sein [7].	
	FAZIT:	
	Innerhalb der Gruppe der Typ 2 Diabetiker gibt es Patienten- populationen, für die der Einsatz eines Sulfonylharnstoffderi- vats nicht geeignet ist, da eine unverhältnismäßige Gefähr- dung oder sogar Kontraindikation vorliegt. Die hierfür verfüg- bare Evidenz wird in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Der Einsatz geeigneter anderer antidiabetischer Substanzen kann aus vorgenannten Gründen eine vorteilhafte Alternative zu Sulfonylharnstoffderivaten sein. Wenn Sulfonyl- harnstoffe nicht angewendet werden können oder für den Pati- enten nicht geeignet sind, müssen aus unserer Sicht andere geeignete antidiabetische Substanzen als Vergleichstherapie eingestuft werden.	
	Wir schlagen vor, die breite aktuell verfügbare Evidenz zu Nutzen und Risiko von Sulfonylharnstoffderivaten in der Therapie des Typ 2 Diabetes in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen und den Ein-	

Seit 4, 9	1) Andere Antidiabetika als alternative Vergleichstherapie	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	satz geeigneter anderer antidiabetischer Substanzen als alternative Vergleichstherapie anzuerkennen, wenn Sulfonylharnstoffe nicht angewendet werden können oder für den Patienten ungeeignet sind.	

Seiten	2) Kombinationsbehandlung mit Insulin	Ergebnis nach Prüfung
7, 12, 13, 26, 27		(wird vom G-BA ausgefüllt)

Seiten 7, 12, 13, 26, 27	2) Kombinationsbehandlung mit Insulin	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin legt der pharmazeutische Unternehmer eine direkt vergleichende Studie (CV181057) vor. Nach Ansicht des IQWiG wird Insulin in der Studie nicht so angewendet, wie es bei dieser Indikation notwendig und angemessen wäre. Als Begründung führt das IQWiG folgende Argumente an: a) In der Studie war die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt und b) bestünden nach Ansicht des IQWiG zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Behandlungsphase für die Interventions- und Kontrollgruppe keine gleichen Bedingungen mehr.	
	In die Studie CV181057 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die vorhergehende Therapie mit Insulin (gegebenenfalls plus Metformin) unzureichend war. Die Studie bestand aus einer Einleitungsphase und 2 Behandlungsphasen. In der ersten Behandlungsphase (24 Wochen, stabile Insulinphase) sollte die Basistherapie (Insulin, gegebenenfalls plus Metformin) möglichst unverändert bleiben. Eine Verringerung der Insulindosis war nur erlaubt, wenn dies zwingend klinisch notwendig war und um eine Hypoglykämie zu vermeiden. In der flexiblen Insulinphase (28 Wochen) wurde die Therapie der Patienten aus der ersten Behandlungsphase fortgeführt. Im Unterschied zur ersten Behandlungsphase konnten die Insulindosierung sowie der verabreichte Insulin-	

Seiten 7, 12, 13, 26, 27	2) Kombinationsbehandlung mit Insulin	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	typ jedoch in beiden Behandlungsarmen patientenindividuell verändert werden.  Die European Medicines Agency (EMA) führt in ihren Richtlinien für konfirmatorische therapeutische Studien bei Diabetes mellitus zur Kombination mit Insulin Folgendes an: "For appropriate evaluation of both safety and efficacy of the test compound in combination with insulin, the test agent should be added in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on a reasonable dose of insulin as single therapy or in combination with another glucose-lowering agent, typically metformin or both, if stratified" und "After an insulin ± metformin dose-stabilisation period of preferably 8 weeks, eligible patients should be randomized to receiving either the test drug or placebo for at least a total of 26 weeks. Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia)."[8] Die Studie CV181057 erfüllt diese obligatorischen Anforderungen an eine Zulassungsstudie im betreffenden Indikationsgebiet in der ersten Behandlungsphase (stabile Insulinphase).  Evidenzbasierte medizinische Handlungsempfehlungen für die strukturierte medizinische Versorgung führen an, dass die Insulinbehandlung im Idealfall speziell auf den individuellen	

Seiten 7, 12, 13, 26, 27	2) Kombinationsbehandlung mit Insulin	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten zugeschnitten sein sollte [3, 4]. Diese Voraussetzung erfüllt die Studie CV181057 in der zweiten Behandlungsphase (flexible Insulinphase).	
	FAZIT: Aus unserer Sicht sind die Studienbedingungen der Studie CV181057 repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation. Insulin wird in der genannten Studie so angewendet, wie es a) von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA gefordert wird und b) bei dieser Indikation für die medizinische Versorgung angemessen ist.  Wir schlagen vor, die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	Der G-BA erachtet die Studie CV181057als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien <sup>22</sup> üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsu-

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Therapieplanung Diabetes mellitus Typ 2.Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012

Seiten	2) Kombinationsbehandlung mit Insulin	Ergebnis nach Prüfung
7, 12, 13, 26, 27		(wird vom G-BA ausgefüllt)
		lin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.
		Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Interventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten -keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde.
		Insgesamt kann damit die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatnutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombi-

Seiten 7, 12, 13, 26, 27	2) Kombinationsbehandlung mit Insulin	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität),) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie). Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf

Seiten 7, 12, 13, 26, 27	2) Kombinationsbehandlung mit Insulin	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht ausgerichtet war. Erfahrungen insbesondere in der Behand- lung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Er- forderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und
		die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.  Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur
		kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.
		Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.
		Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).

Seiten 20, 21	3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG konstatiert, dass Gewichtsveränderung unter antidiabetischer Behandlung nicht als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen sei. Dieser Auffassung widersprechen wir auf Grundlage der im Folgenden genannten Evidenz.  Die Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide durch das IQWiG vom 20.08.2007 enthält folgende Aussage: "Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme" [9].  In der Nutzenbewertung zu Saxagliptin/Metformin argumentiert das IQWiG, dass es unklar sei, ob für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Gewichtsreduktion in "normale" Bereiche überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist. Beobachtungsstudien würden zeigen, dass das Mortalitätsrisiko für diese Patienten mit "normalen" BMI-Werten höher sei als für solche mit höheren BMI-Werten (Bereich 25 bis 30 kg/m²). Als einzige Referenz für diese Argumentation führt das IQWiG eine Publikation von Carnethon et al. aus dem Jahr 2012 an [10].	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Seiten 20, 21	3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Fragestellung untersucht, ob das Gewicht <u>zum Zeitpunkt der Diagnose</u> Typ 2 Diabetes mit der späteren Mortalität korreliert. Das Gewicht der 2.625 <u>neu diagnostizierten</u> Typ 2 Diabetiker wurde zu Beobachtungsbeginn in die Kategorien normalgewichtig (12% der Studienpopulation; BMI 18,5 bis 24,99 kg/m²) und übergewichtig/adipös (BMI ≥ 25 kg/m²) eingeteilt. Die Ergebnisse der Analyse zeigen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in der Gruppe der zu Untersuchungsbeginn normalgewichtigen Typ 2 Diabetiker [10]. Die Arbeit von Carnethon et al. hat <u>nicht untersucht</u> , welchen Einfluss <u>Veränderungen</u> des Gewichts (Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme) auf die Mortalität bei Typ 2 Diabetes haben. Aus unserer Sicht ist diese Referenz daher in keiner Weise geeignet, um die Patientenrelevanz von Gewichtsveränderungen zu bewerten.	
	Chrysant et al. haben in einer Übersichtsarbeit zum "Obesity-Paradox" Stellung genommen und die aktuell verfügbare Evidenz anhand einer systematischen Literaturrecherche ausgewertet [11]. Tatsächlich findet sich in der Mehrheit der publizierten Studien kein "Obesity-Paradox" [11]. In den meisten Studien, die das Konzept des "Obesity-Paradox" stützen, wurde ausschließlich der BMI als Surrogat für die Fettgewebsbelastung herangezogen [11]. Die Ergebnisse legen nahe, dass der Body Mass Index (BMI) zwar einerseits eine wichtige Messgröße für Gewichtsveränderungen und damit auch für Veränderungen bei der Fettgewebsbelastung ist.	

Seiten 20, 21	3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Andererseits scheint der BMI nur bedingt geeignet, um das bestehende aktuelle Ausmaß der Körperfettmasse – und damit die aktuelle Gefährdung des Patienten durch fettgewebsinduzierte kardiovaskuläre und metabolische Risiken – zu beurteilen [11]. Der BMI repräsentiert die Gesamtkörpermasse und unterscheidet nicht zwischen Fettgewebe und Muskelmasse [11]. Besser geeignete Parameter für die Beurteilung des Status quo einer Fettgewebsbelastung sind laut aktuell verfügbarer Evidenz der Taillenumfang und das Taille-Hüft-Verhältnis (WHR) [11]. Untersuchungen aus jüngerer Zeit bestätigen, dass hohe Werte beim Taillenumfang und dem Taille-Hüft-Verhältnis direkt und positiv mit einer erhöhten Ereignistate und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert sind [11].  Eine Analyse von Coutinho et al. hat bei 15.547 kardiovaskulär gefährdeten Patienten den BMI mit Messparametern der abdominellen Adipositas kombiniert [12]. Im Beobachtungszeitraum von im Median 4,7 Jahren hatten Personen mit Normalgewicht, aber zentraler Adipositas – und damit einer insgesamt hohen Fettgewebsbelastung die hächete Starblighkeiterste [12].	
	tung – die höchste Sterblichkeitsrate [12]. Auch diese Beobachtung bestätigt den hohen Stellenwert des Risikofaktors Körperfettmasse.  Der positive Einfluss einer Fettgewebsreduktion bei erhöhtem Körperfettanteil und zentraler Adipositas ist wissenschaftlicher und medizinischer Konsens [4]. Eine Fettgewebsreduktion lässt sich durch	

Seiten 20, 21	3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine intendierte Gewichtsabnahme bei Übergewicht erreichen. Die evidenzbasierte NationaleVersorgungsleitlinie (NVL) Therapieplanung bei Typ 2 Diabetes stellt fest, dass die Modifikation weiterer Risikofaktoren – ein Risikofaktor ist Übergewicht – außerordentliche Bedeutung hat auch zur Prävention der Makroangiopathie [4]. Die strukturierten Handlungsempfehlungen der NVL determinieren die intendierte Gewichtsabnahme als Therapieziel für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes und geben hierfür Orientierungsgrößen an [4].  Die European Medicines Agency (EMA) betont in ihrer "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus", dass eine neue blutzuckersenkende Substanz möglichst einen günstigen Einfluss auf Parameter haben sollte, die mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Als Beispiele für entsprechende Parameter führt die EMA das Körpergewicht sowie darüber hinaus z. B. den Blutdruck an [8].	
	FAZIT: Einerseits beurteilt das IQWiG die Gewichtszunahme unter einer blutzuckersenkenden Therapie als unerwünschtes Ereignis. Andererseits lehnt das IQWiG Gewichtveränderung als patientenrelevanten Endpunkt bei Typ 2 Diabetikern ab, führt hierzu aber nur eine einzige Quelle an, die ungeeignet ist, um die Patientenrelevanz einer intendierten Gewichtsabnahme	

Seiten 20, 21	3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beurteilen zu können. Die Aussagen des IQWiG sind damit einerseits inkonsistent und andererseits für die Nutzenbewertung nicht wissenschaftlich valide.  Wir schlagen vor, in der Nutzenbewertung  • die aktuelle internationale Evidenz,  • den internationalen wissenschaftlichen Konsens und  • die medizinischen Handlungsempfehlungen für die strukturierte medizinische Versorgung  bezüglich der günstigen Effekte einer intendierten Gewichtsabnah-	

Seiten 20	4) Therapiezufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG konstatiert, dass Therapiezufriedenheit nicht als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen sei. Dieser Auffassung folgen wir nicht.	
	Als Begründung führt das IQWiG an, dass Therapiezufriedenheit nicht als patientenrelevanter Endpunkt in der AM-NutzenV verankert ist und auch nicht mit gesundheitsbezogener Lebensqualität gleichzusetzen sei.	
	In seinem Dokument "Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011" nimmt das IQWiG zum Aspekt patientenrelevante Endpunkte wie folgt Stellung: "Da sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen soll, beruht diese Bewertung auf Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Dabei werden sowohl die beabsichtigten als auch die unbeabsichtigten Effekte der Interventionen berücksichtigt, die eine Bewertung der Beeinflussung insbesondere folgender patientenrelevanter Zielgrößen zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen erlauben:	
	1. Mortalität,	
	2. Morbidität (Beschwerden und Komplikationen),	

Seiten 20	4) Therapiezufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesundheitsbezogene Lebensqualität. <u>Ergänzend können</u> der interventions- und erkrankungsbezogene	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AMNutzenV).
	Aufwand und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung berücksichtigt werden."[5]	Ein Fragebogen zur Ermittlung der Patientenpräferenz bzw. zu interventions- und erkrankungsbezogenem Aufwand ist nicht geeignet, gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen. Vor-
	Auch weitere Dokumente des IQWiG erkennen die Therapiezufriedenheit als Zielgröße an, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglicht [9, 13, 14].	teile, die sich aus der Anwendung ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten, wie etwa der Reduktion von Nebenwirkungen, krankheitsspezifischen Symptomen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.
	FAZIT:	
	Die Aussagen des IQWiG zur Therapiezufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt sind inkonsistent.	
	Wir schlagen vor, den Passus zur Therapiezufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung an die Aussagen im Dokument "Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011" des IQWiG anzupassen.	

Seiten 35	5) Stellenwert einer Insulindosisreduktion	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studie CV181057 des pharmazeutischen Unternehmers zeigt, dass die Insulindosis im Behandlungsarm Saxagliptin/Metformin um durchschnittlich 1,86 IE reduziert wurde. Aus unserer Sicht hat eine Insulindosisreduktion klinische Relevanz.  Die European Medicines Agency (EMA) betont die Bedeutung der Insulindosisreduktion, insbesondere im Hinblick auf die damit assoziierte Gewichtsabnahme bei Übergewicht und die Verringerung des Hypoglykämierisikos [8]. In ihrer Richtlinie zur Durchführung klinischer Prüfungen bei Diabetes mellitus bewertet die EMA eine relevante Reduktion der Insulindosis als maßgeblichen Effektivitätsparameter einer Intervention [8]. In dieser Richtlinie nimmt die EMA wie folgt Stellung: "In insulin-treated type 2 diabetic patients, the entire elimination of the need for insulin in a clinically meaningful proportion of patients, or a relevant reduction in insulin dose accompanied by a clinically meaningful improvement in the evolution of body weight or reduction in hypoglycaemic events could be considered as a relevant measure of efficacy, in addition to improvement in or maintenance of HbA <sub>1c</sub> ."[8]	

Seiten 35	5) Stellenwert einer Insulindosisreduktion	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FAZIT:  Reduktionen der Insulindosis, die mit einem günstigen Einfluss auf das Körpergewicht oder mit einer Reduktion des Hypoglykämierisikos einhergehen, haben einen hohen klinischen Stellenwert und sind als maßgeblicher Effektivitätsparameter zu werten.  Da Insulindosisreduktionen als Wirksamkeitsparameter in der Beurteilung neuer Therapien berücksichtigt werden müssen, schlagen wir vor, in der Nutzenbewertung auf den klinischen Stellenwert einer relevanten Insulindosisreduktion hinzuweisen.	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AMNutzenV).  Surrogate müssen entsprechend validiert werden.  Die Reduktion der Insulindosis ist ein Surrogatparameter. Sofern sie z.B. zu einer maßgeblichen Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen führt, wird sie durch patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität oder Lebensqualität erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.

	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Der pharmazeutische Unternehmer stellt fest, dass bei der Applikation von Insulin Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das IQWiG nicht folgen. Als Begründung führt das IQWiG an, dass die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion dies nicht regelhaft vorsieht.	
Der Nutzen und die Notwendigkeit einer Blutzuckerselbstmessung für insulinpflichtige Patienten mit Typ 2 Diabetes sind unstrittig. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fasst Informationen zur Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen wie folgt zusammen: "Insulinpflichtige Diabetiker sind darauf angewiesen, dass sie ihrem Körper zum Teil mehrfach täglich vor den Mahlzeiten über Spritzen oder mit Hilfe einer Pumpe Insulin zuführen. Zuvor müssen die Patientinnen und Patienten ihren Blutzuckerwert selbst messen, damit sie die Menge an Insulin möglichst präzise an den aktuellen Bedarf anpassen können. Deshalb benötigt diese Patientengruppe Blutzuckerteststreifen; die Kosten dafür werden weiterhin uneingeschränkt von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen. [15] In einem weiteren Dokument des G-BA, das die Berücksichtigung der Kosten für Blutzuckerteststreifen bestätigt, heißt es: "Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. [16]	Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.  Für eine Wirksamkeit von Saxagliptin muss die Betazellfunktion des Pankreas bzw. Insulineigenproduktion zumindest teilweise noch erhalten sein. Diese Diabetiker benötigen in der Regel keine intensivierte Insulintherapie (ICT).  Bei weniger aufwändigen Insulintherapien (BOT, SIT, CT) sind bei stabiler Stoffwechsellage 1-3 Blutzuckerkontrollen täglich ausreichend.

Seiten 36	6) Kosten für zusätzliche notwendige Leistungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Blutzuckerselbstmessungen durchführen zu können. Das Verständnisproblem des IQWiG ist daher aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar.	
	FAZIT:	
	Der Nutzen und die Notwendigkeit einer Blutzuckerselbstmessung für insulinpflichtige Patienten mit Typ 2 Diabetes sind unstrittig. Hierfür benötigt der Patient Blutzuckerteststreifen und Lanzetten.	
	Wir schlagen vor, in der Nutzenbewertung die Aussage "Dem kann das IQWiG nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht" zu streichen und stattdessen die Kosten von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für insulinpflichtige Diabetiker anzuerkennen und innerhalb der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.	

#### Literaturverzeichnis

- **1. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca**. Fachinformation Komboglyze. Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 04.03.2013]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>
- 2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A 12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 18.02.2013]. (IQWiG-Berichte; Nr. 152). URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/A12-16\_Saxagliptin\_Metformin\_Nutzenbewertung\_35a\_SGB\_V.pdf">https://www.iqwig.de/download/A12-16\_Saxagliptin\_Metformin\_Nutzenbewertung\_35a\_SGB\_V.pdf</a>
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Hyperglykämie-Management bei Typ-2-Diabetes: ein patientenzentrierter Ansatz. Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; DOI 10.1007/s00125-012-2534-0
- 4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung [online]. 2012 [Zugriff: 19.02.2013]. URL: <a href="http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\_therapieplanung">http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\_therapieplanung</a>
- 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 04.03.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG\_Methoden\_Version\_4\_0.pdf
- **6. Heumann Pharma**. Fachinformation Glibenclamid 3,5 Heumann: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 28.02.2013]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>
- 7. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). DDG-Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Linagliptin [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 18.02.2013]. URL: <a href="http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\_DDG\_IQWiG\_2012\_1\_2\_06.pdf">http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\_DDG\_IQWiG\_2012\_1\_2\_06.pdf</a>
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14. Mai 2012. (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1) [Zugriff: 19.02.2013]. URL: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf</a>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 [online]. 20.08.2007 [Zugriff: 04.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Nr. 24). URL:

- **10. Carnethon** MR, De Chavez PJ, Biggs ML, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012; 308: 581-590
- **11. Chrysant** SG, Chrysant GS. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. J Am Soc Hypertens 2013; 7: 85-94
- **12. Coutinho** T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". J Am Coll Cardiol 2013; 61: 553-560
- 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Urinund Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-08 [online]. 14.10.2009 [Zugriff: 04.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Nr. 65). URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/A05-08-Abschlussbericht-Zuckerselbstmessung-bei\_Diabetes\_mellitus\_Typ\_2.pdf">https://www.iqwig.de/download/A05-08-Abschlussbericht-Zuckerselbstmessung-bei\_Diabetes\_mellitus\_Typ\_2.pdf</a>
- 14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 04.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Nr. 3). URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/A05-04">https://www.iqwig.de/download/A05-04</a> Abschlussbericht Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes mellitus.p <a href="mailto:df">df</a>
- **15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Themenschwerpunkt: Verordnungseinschränkung bei Harn- und Blutzuckerteststreifen [online]. Stand: 04.10.11 [Zugriff: 24.02.2013]. URL: <a href="http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung/teststreifen/">http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung/teststreifen/</a>
- 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA). Wirkstoff: Linagliptin [online]. 01.03.2013 [Zugriff: 07.03.2013]. URL: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/92-975-184/Nutzenbewertung\_Linagliptin%20Neues%20AWG\_G-BA.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/92-975-184/Nutzenbewertung\_Linagliptin%20Neues%20AWG\_G-BA.pdf</a>

# 5.9 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	07.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin+Metformin/Komboglyze®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Februar 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die fixe Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) gibt [1].	
Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. K ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Linagliptin (Trajenta®), das für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird [2]. Lilly Deutschland GmbH (im folgenden Lilly genannt) nimmt als Co-Marketing Partner für das Arzneimittel Linagliptin (Trajenta®) von Boehringer Ingelheim im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.	
Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung	Diese Stellungnahme entspricht der Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH. Ausführungen zu den vorgetrangenen Argu-
Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und mit dem G-BA in eine wissenschaftliche Diskussion einzusteigen.	menten siehe dort (Seite 168 ff.).
Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll und notwendig, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhal-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.	
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
Modul3, Seite 19	Kombination aus Saxagliptin und Metformin - Angabe einer alternativen Vergleichstherapie	Ingelheim Pharma GmbH. Ausführungen zu den vorgetrangenen
	Lilly vertritt die Auffassung, dass die Patientenpopulation mit bestehenden Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss.	Argumenten siehe dort (Seite 168 ff.).
	Für diese Patienten besteht ein bedeutender medizinischer Bedarf, da adäquate Therapiealternativen nicht zur Verfügung stehen [3].	
	Ein solcher Bedarf zeigt sich deutlich in der oralen Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten, für die aufgrund von Leber- und/oder Niereninsuffizienz weder Metformin noch Sulfonylharnstoffe geeignet sind und bei denen eine Insulintherapie nicht angezeigt ist. Weiterhin zeigt sich dieser Bedarf auch bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit niedrigen HbA1c Zielwerten.	
	Unter den verbleibenden oralen Therapiealternativen sind Glinide und Glitazone nur noch in medizinisch begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse verordnungsfähig [4;5]. Alpha-Glucosidase-Hemmer wiederum spielen aufgrund der die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussenden gastrointes-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	tinalen Nebenwirkungen wie etwa Übelkeit, Völlegefühl oder Blähungen [6] eine untergeordnete Rolle im deutschen Versorgungsalltag.	
	Aus diesen Gründen haben DPP-4-Inhibitoren für diese Patienten- population ein Alleinstellungsmerkmal. Dieser Position wurde bei der mündlichen Anhörung zur frühen Nutzenbewertung von Trajen- ta von verschiedenen Seiten zugestimmt [7].	

#### Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13">http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13</a> A12-16 Saxagliptin
  Metformin Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf (Abgerufen am: 15.02.2013)
  - [2] Boehringer Ingelheim. SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. Verfügbar unter: <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm</a> (Abgerufen am: 01.03.2013)
  - [3] Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Linagliptin (Trajenta®) Modul 3. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/92-975-134/2012-08-30\_Modul3A\_Linagliptin.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/92-975-134/2012-08-30\_Modul3A\_Linagliptin.pdf</a> (Abgerufen am: 01.02.2013)
  - [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17\_AM-RL3\_Glinide\_TrG.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17\_AM-RL3\_Glinide\_TrG.pdf</a> (Abgerufen am: 01.02.2013)
  - [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 vom 17. Juni 2010. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17">http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17</a> AM-RL3 Glitazone BAnz.pdf (Abgerufen am: 01.02.2013)
  - [6] Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999 Jun;22(6):960-4.
  - [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhoerung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Linagliptin. Verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-37/2013-01-08\_Wortprotokoll\_Linagliptin.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-37/2013-01-08\_Wortprotokoll\_Linagliptin.pdf</a> (Abgerufen am: 01.03.2013)

## 5.10 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Sulfonylharnstoffe:</b> Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Glipizid ist zu berücksichtigen	Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis
In der Nutzenbewertung nach §35a SGB V zu Saxagliptin/Metformin hat das IQWiG die seitens des pUs vorgelegte Studie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid nicht berücksichtigt und die entsprechende Studie für das Anwendungsgebiet als nicht relevant bezeichnet. Dieser Einschätzung des IQWiGs teilen wir nicht und möchten wie folgt Stellung nehmen:  Umgang des G-BA mit Glipizid:	2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologischtherapeutisch vergleichbar.
<ul> <li>Nach § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V kann der G-BA Festbetragsgruppen bilden. Dabei wird zwischen 3 Stufen der Festbetragsgruppen unterschieden. So können gemäß § 35 Abs. Satz 2 Nr. 2 SGB V Arzneimittel mit pharmakologischtherapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, in einer Festbetragsgruppe</li> </ul>	Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann <sup>23</sup> .  Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1680C00001) wurde daher bei der Bewertung des Zusatznut-

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

d vom G-BA ausgefüllt) s berücksichtigt.
s berücksichtigt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
des IQWiG ist unzulässig. Der Nachweis für die Einordnung als gleichwertig im Rahmen der Gruppenbildung für einen Festbetrag nach Stufe 2 ist allein vom G-BA zu erbringen, nur der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist vom Hersteller darzulegen.  • Der G-BA hat in der Vergangenheit sowohl beim Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10.04.2008 als auch im zur Anhörung gestellten Entwurf für einen Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren vom 07.12.2010 jeweils im Abschnitt "Wirksamkeit" die Evidenz der Glipizid-Studien als Grundlage seiner Bewertung ausdrücklich mit herangezogen und ausführlich diskutiert. Zu diesen Zeitpunkten war die Zulassung von Glipizid ebenfalls erloschen und es bestand mithin exakt dieselbe Sachlage wie heute. Warum dies bei der aktuellen Nutzenbewertung nicht mehr der Fall sein soll, ist widersprüchlich und nicht im Einklang zu bringen mit der ständigen Rechtsprechung der Sozialgerichtsbarkeit.	
Wegfall der Zulassung von Glipizid in Deutschland:	
<ul> <li>Nach § 6 Abs. 3 Nr. 1 der G-BA-Verfahrensordnung muss für die Berücksichtigung als zVT eine Zulassung nur im Grund- satz bestehen. Hier liegt nach Sinn und Zweck der Regelung ein solcher zwingender Ausnahmetatbestand vor. Denn Gli- pizid gehört zu der vom G-BA benannten Wirkstoffklasse der Sulfonylharnstoffe, war als solcher in Deutschland lange Zeit</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
zugelassen und erfüllt auch aktuell alle Zulassungsvoraussetzungen im Sinne einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung.  • Dass die zu Glipizid durchgeführten Zulassungsstudien valide und aussagekräftig sind, wird durch die arzneimittelrechtliche Zulassung belegt. Insoweit gelten für das SGB V keine anderen Voraussetzungen als für das AMG. Evidenz, die die Basis für eine arzneimittelrechtliche Zulassung auf europäischer Basis darstellt, kann nicht aus formellen Gründen (z.B. erloschene Zulassung in einem Land) ausgeschlossen werden.  • Die Nichtberücksichtigung der umfangreichen zulassungsrelevanten Studiendaten würde gegen den Grundsatz der Bewertung nach der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Abs 3 AM-NutzenV verstoßen. Was vor einigen Jahren noch zur Grundlage eines erfolgreichen europäischen Zulassungsverfahrens mit einer unverändert positiven Nutzen-Risiko-Bewertung diente, kann nicht in einer aktuellen Betrachtungsweise für eine Nutzenbewertung aus rein formalen Gründen ausgeblendet und damit als nicht existent fingiert werden.  • Die Zulassung von Glipizid in Europa erfolgte nach dem "Verfahren einer nationalen Zulassung" bzw. nach dem	(wird vom G-BA ausgefüllt)
"Verfahren der gegenseitigen Anerkennung" (Mutual Recognition Procedure, MRP). Bei dem Letzteren handelt es sich auch um eigenständige nationale Zulassungen in den jewei-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
ligen EU-Ländern. Dies hat zur Konsequenz, dass die allein aus internen Überlegungen heraus getroffene unternehmerische Entscheidung des Zulassungsinhabers zur nationalen Löschung der Zulassung führen kann. Wäre damals eine zentrale europäische Zulassung bei der EMA möglich gewesen, wie es mittlerweile im Bereich Diabetes seit 2004 Standard ist, würde Glipizid noch immer eine gültige Zulassung in Deutschland haben. Von daher sollte vorhandene Evidenz aus klinischen Studien nicht grundsätzlich vom nationalen Zulassungsstatus einer Substanz und die Berücksichtigung von Glipzid nicht von der Art des Zulassungsverfahrens abhängig gemacht werden.  • Eine Nichtberücksichtigung von Glipizid würde einzig und allein auf der unternehmerischen Entscheidung (Löschung der Zulassung) eines Dritten, namentlich eines Wettbewerbers im Indikationsgebiet, beruhen. Die Festlegung von für das gesamte weitere Verfahren wesentlichen Prüfungsmaßstäben darf aber nicht von der willkürlichen Entscheidung eines Wettbewerbers abhängen. Andernfalls wäre es in das Belieben von Zulassungsinhabern gestellt, bestimmte Arzneimittel durch Rückgabe der Zulassung als zVT generell zu disqualifizieren. Diese Strategieanfälligkeit ist weder im Sinne des G-BA noch der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer.  • Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Zulassungsstudien in Deutschland zugelassen und die damit for-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Löschung der Zulassung von Glipizid erfolgte in Deutschland im Jahre 2007 allein aus internen Überlegungen des Herstellers und nicht aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsbedenken.  • Global operierende pharmazeutische Unternehmen wie Merck (USA) müssen bei der Wahl eines geeigneten Komparators wie Glipizid als Sulfonylharnstoff im Sinne einer globalen Ausrichtung, internationalen Standards/Regularien /Leitlinien gerecht werden. Bis auf wenige Ausnahmen ist Glipizid aktuell in den übrigen EU-Mitgliedstaaten verfügbar und spielt dort eine gleichberechtigte Rolle unter den übrigen Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. In den Vereinigten Staaten ist Glipizid zudem der meist eingesetzte Vertreter der Sulfonylharnstoffe. Dies bestätigt die Willkürlichkeit, die einem Ausschluss von Glipizid anhaften würde.  • Im Hinblick auf die Neuheit des AMNOG-Verfahrens und die fehlende Planbarkeit von entsprechenden Studien genießen die betroffenen Hersteller einen umfassenden Vertrauensschutz, was die Ausblendung der Evidenz aus den vorgelegten direkten Vergleichsstudien zu Glipizid auch unter Berücksichtigung des Gleichbehandlungsgrundsatzes verbietet.	
Im Ergebnis ist folglich Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Gli-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung	
	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
pizid in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.		
Blutzuckermessungen bei insulinpflichtigen Diabetikern	Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und	
Auf Seite 36 der IQWiG-Nutzenbewertung findet sich:	Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin be	
"Weiterhin sollen laut pU bei der Applikation von Insulin Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht."	keit von Saxagliptin muss die Betazellfunktion des Pankreas bzw. Insu-	
Dieser Aussage können wir nicht folgen, da die regelmäßige Blutzuckerselbstmessung bei insulinpflichtigen Patienten in allen Gebrauchsinfor-	Bei weniger aufwändigen Insulintherapien (BOT, SIT, CT) sind bei stabiler Stoffwechsellage 1-3 Blutzuckerkontrollen täglich ausreichend.	
mationen aller Humaninsulinprodukte, sowie in einigen Fachinformationen verankert ist, und gemäß Verfahrensordnung dann zu berücksichtigen ist, wenn Fach- <u>oder</u> Gebrauchsinformation ihren Einsatz regelhaft vorsieht. Im Folgenden eine Übersicht über alle aktuell gültigen Fachund Gebrauchsinformationen aller verfügbaren Humaninsuline.	Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung
			(wird vom G-BA ausgefüllt)
Hersteller	Aktuell gültige Fachinformation	Aktuell gültige Gebrauchsinformation	
BBraun	Der Arzt muss dem Patienten erläutern, wann und wie oft dieser Blutzuckermessungen und, falls notwendig, Urintests auf Ketonkörper durchführen soll.	Um eine Unterzuckerung zu vermeiden, kontrollieren Sie regelmäßig und häufig Ihren Blutzucker. Zur Vermeidung einer schweren Unterzuckerung sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers durchgeführt werden.	
Berlin Chemie	-	Sie sollten auch regelmäßig Ihre Blutzuckerspiegel kontrollieren, indem Sie häufig den Blutzucker messen.	
Lilly	-	Sie sollten auch regelmäßig Ihre Blutzuckerspiegel kontrollieren, indem Sie häufig den Blutzucker messen.	
Sanofi	-	Halten Sie sich hinsichtlich der Dosierung, Überwachung (Blut- und Urintests), Diät und körperlichen Aktivität (körperliche Arbeit und sportliche Betätigung) genau an die mit Ihrem Arzt besprochenen Anweisungen. Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen.	
Novo Nordisk	Daher wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen.	Sie sollten Ihren Blutzucker stets regelmäßig messen.	
Alle aktuell gültigen Fach identisch im Wortlaut.	h- und Gebrauchsinformationen zu unterschiedliche	n Humaninsulinprodukten eines Herstellers sind	
sung berücksic	chtigt werden müssen.	osten der Blutzuckerselbstmes-	
Diese Kosten umfassen die Kosten für Blutzuckerteststreifen <u>und</u> Lanzetten; beide sind für die Selbstmessung erforderlich und Leistungen der GKV.			
Zielpopulation "Zusätzlich zu Insulin" wird stark unterschätzt		wird stark unterschätzt	Bei der Anzahl der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul> <li>Auf Seite 34 der IQWiG-Nutzenbewertung steht zu der vom pU ausge wiesenen Zielpopulation von 113.849 Patienten:  "Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar und plausibel. Über die IMS Daten wird jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus gewiesen noch diskutiert. Die vom pU angegebenen Anzahlen der GKV Patienten in der Zielpopulation sind in ihrer Größenordnung jedoch plausibel."</li> <li>Drei Gründe sprechen unseres Ermessens gegen diese Einschätzung: <ul> <li>Dieselbe Zielpopulation wird vom GBA auf über 1 Mio. Patienten geschätzt (Nutzenbewertung Linagliptin), also etwa 10 maso groß.</li> <li>Alle bisherigen Zielpopulationen enthalten u. a. auch alle Patienten, die in der deutschen GKV die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten (Prävalenzansatz).</li> <li>Die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation "addozu Insulin plus Metformin" ist als eine Intensivierung der bestehenden Insulintherapie mit oder ohne Metformin definiert. Sowohl in der aktuellen Leitlinie der DDG als auch in der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiGs zu Saxagliptin/Metformikann die Intensivierung der Insulintherapie folgende Optione beinhalten:</li> <li>eine Insulindosiserhöhung einer bestehenden basalur terstützten oralen Therapie (BOT)</li> </ul> </li> </ul>	gruppen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet von ca. 113 850 Patienten ausgegangen.  Bei der Angabe zur Anzahl der Patienten mit einer Dreifach-Kombinationstherapie wurde eine Kombination, mindestens bestehend aus Insulin und Metformin, zugrunde gelegt.  Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 29. März 2012 angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Ilgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung
			(wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul> <li>einen Regimewechsel zu einer konvertherapie (CT)</li> <li>einen Regimewechsel zu einer intensirrapie (ICT)</li> </ul>			
Diese prävalenten Patienten müssen in die Best population eingehen. Dies ist im Saxag Nutzendossier sowie in der anschließenden In nicht erfolgt und hat damit zu einer massiven U Zielpopulation in der betreffenden Indikation gend ist die korrekte Berechnung der Zielpopu dargestellt:	gliptin/Me QWiG-Be Interschätz geführt. I	tformin- wertung zung der Nachfol-	
Patientengruppe	Anzahl	Anteil	
Patientengruppe  Zielpopulation	Anzahl 669.581	Anteil 16,77%	
Zielpopulation	669.581	16,77%	
Zielpopulation  BOT mit zwei OAD	669.581 94.467	16,77% 2,36%	
Zielpopulation  BOT mit zwei OAD  Insulin (basal) + Metformin + Sulfonylharnstoff	669.581 94.467 34.344	16,77% 2,36% 0,86%	
Zielpopulation  BOT mit zwei OAD  Insulin (basal) + Metformin + Sulfonylharnstoff  Insulin (basal) + Metformin + Sonstige	669.581 94.467 34.344 6.699	16,77% 2,36% 0,86% 0,17%	
Zielpopulation  BOT mit zwei OAD  Insulin (basal) + Metformin + Sulfonylharnstoff  Insulin (basal) + Metformin + Sonstige  Insulin (basal) + Metformin + DPP 4	669,581 94,467 34,344 6,699 45,326	16,77% 2,36% 0,86% 0,17% 1,14%	
Zielpopulation  BOT mit zwei OAD  Insulin (basal) + Metformin + Sulfonylharnstoff  Insulin (basal) + Metformin + Sonstige  Insulin (basal) + Metformin + DPP 4  Insulin (basal) + Metformin + GLP-1 Mimetika	669.581 94.467 34.344 6.699 45.326	16,77% 2,36% 0,86% 0,17% 1,14% 0,05%	
Zielpopulation  BOT mit zwei OAD  Insulin (basal) + Metformin + Sulfonylharnstoff  Insulin (basal) + Metformin + Sonstige  Insulin (basal) + Metformin + DPP 4  Insulin (basal) + Metformin + GLP-1 Mimetika  Insulin (basal) + Metformin + Glitazone	669.581 94.467 34.344 6.699 45.326 1.866	16,77% 2,36% 0,86% 0,17% 1,14% 0,05%	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation in der Indikation "Zusätzlich zu Insulin".	

#### Kosten der Intensivierung einer Insulintherapie

Die Kosten der <u>Intensivierung</u> einer Insulintherapie sind aus unserer Sicht in der aktuellen IQWiG-Nutzenbewertung zu Saxagliptin/Metformin nicht adäquat abgebildet.

Ausgehend von einer nicht ausreichenden Insulintherapie mit oder ohne Metformin führt die zusätzliche Gabe eines DDP-4 Inhibitors zu einer Beibehaltung oder gar zu einer Verringerung der Insulindosis.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen erfolgt eine Steigerung der Insulindosis bzw. eine Umstellung des Insulintherapieregimes, wie das IQWIG korrekt ausführt.

Vor diesem Hintergrund sind dann aber auch die dadurch entstehenden Kosten abzubilden, d. h. Kosten für eine Insulindosiserhöhung einer bestehenden basalunterstützten oralen Therapie (BOT), für einen Regimewechsel zu einer konventionellen Insulintherapie (CT) oder für einen Regimewechsels zu einer intensivierten Insulintherapie (ICT), mit ihren jeweiligen Verbräuchen und Kosten für Insulin, Insulinpens, Pen-Nadeln, Blutzuckerteststreifen sowie Lanzetten.

Gemäß Fachinformation<sup>24</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf in der Regel bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Insulin-Dosis pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2009" angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann, wurden für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden: In der Tabelle "Behandlungsdauer" ist der Behandlungsmodus als "kontinuierlich, 1 - 2 x täglich" dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei Patienten individuell abweichen kann.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Basal, Stand Juli 2012

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blut- glukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzu- ckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apotheken- verkaufspreisebene ausgewiesen.

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Literaturverzeichnis

- 1) G-BA Beschluss vom 25.01.2010: Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 21 Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 nach Anlage X der AM-RL sowie Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms
- 2) Auszug aus der Lauertaxe zu Humaninsulinen vom 01.02.2013
- 3) Fach- und Gebrauchsinformation der Firma BBraun Melsungen AG
- 4) Fach- und Gebrauchsinformation der Firma Novo Nordisk AG
- 5) Gebrauchsinformation der Firma Sanofi AG
- 6) Gebrauchsinformation der Firma Lilly AG
- 7) Gebrauchsinformation der Firma Berlin-Chemie AG

#### 5.11 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin Komboglyze®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.11.2012 hat für Saxagliptin/Metformin mit dem Handelsnamen Komboglyze® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.02.2013 den IQWiG-Bericht - Nr. 152 (Dossierbewertung A12-16) Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 2 SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie eine zugelassene Substanz aus der gleichen Wirkstoffklasse der DPP4-Hemmer (Vildagliptin) bzw. deren Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vertreibt, bei welcher die Nutzenbewertung unmittelbar bevorsteht. Darüber hinaus hat die Novartis Pharma GmbH weitere Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus in der Entwicklung, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu fünf Punkten Stellung wie folgt:

- 1) Berücksichtigung von reduzierten Medikamentenkosten durch geringeren Verbrauch,
- 2) Berücksichtigung der Evidenz aus den Zulassungsstudien,
- 3) Berücksichtigung von zusätzlichen Kosten, die mit der Insulin-Therapie verbunden sind,
- 4) Berücksichtigung des Körpergewichts als patienten-relevanter Endpunkt,
- 5) Berücksichtigung der Patientenzufriedenheit als patienten-relevanter Endpunkt.

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Berücksichtigung von reduzierten Medikamentenkosten durch geringeren Verbrauch	
Unter Punkt 3.2.2 des Bewertungsberichtes kritisiert das IQWiG, dass ein reduzierter Insulinverbrauch in der Kombinationstherapie nicht zu berücksichtigen sei, da die Fachinformationen eine Reduktion der Insulindosis regelhaft nicht vorsehen würden.	
Der G-BA hat bisher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Dreifachtherapien zur Behandlung des Diabetes mellitus (z.B. DPP4-Hemmer plus Metformin plus Humaninsulin) nur maximal eine Zweifachtherapie aus Metformin und Humaninsulin definiert. Dies kann zur Folge haben, dass unter der Dreifachtherapie geringere Dosierungen der Arzneimittel notwendig werden als mit der Zweifachtherapie. Nach den DDG-Leitlinien (1) ist Metformin als medikamentöse Therapie der ersten Wahl möglichst optimal	Aufgrund der Fixdosierung von Saxagliptin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostondarstellung für die Vorgleichetbergeie wurden im Beschlung bei
zu dosieren. Von den DPP4-Hemmern gibt es im Allgemeinen nur eine Dosierung. Unter der Annahme, dass es entgegen den Vor- gaben der Zulassungsbehörde in einer Überlegenheitsstudie	Kostendarstellung für die Vergleichstherapie wurden im Beschluss bei der Kostendarstellung deshalb nur Metformindosierungen mit einer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
möglich wäre, die Dosierungen im Studienverlauf flexibel zu titrieren, bleibt damit im Dreifacharm nur eine Reduktion der Insulindosis, um die Patienten individuell einzustellen. Da die Applikation von Insulin mit höheren Kosten verbunden ist, ist eine Reduktion der Insulindosis in der Dreifachtherapie gegenüber der Zweifachtherapie grundsätzlich bei den Kosten zu berücksichtigen, da auch die Mehrkosten durch die Dreifachtherapie gegenüber der Zweifachtherapie berücksichtigt werden. Eine ungleiche Behandlung ist hier nicht nachvollziehbar.  So sehen die Fachinformationen für Humaninsuline (2-6) vor, dass deren Dosierung grundsätzlich individuell auf den Bedarf des Patienten eingestellt werden muss. Dies bedeutet, dass bei einer zu starken Blutzuckersenkung die Insulindosis entsprechend zu reduzieren ist. Dies gilt unabhängig von der weiteren antidiabetischen Therapie, die ggf. zusätzlich erfolgt.	Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt. Gemäß Fachinformation <sup>25</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf in der Regel bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Insulin-Dosis pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2009" angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann, wurden für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden: In der Tabelle "Behandlungsdauer" ist der Behandlungsmodus als "kontinuierlich, 1 - 2 x täglich" dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei Patienten individuell abweichen kann.
2) Berücksichtigung der Evidenz aus den Zulassungsstudien Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Insulin für die Therapie aus DPP4-Hemmer plus Insulin +/- Metformin führt zu dem grundsätzlichen Problem, dass die Studi- endaten, die von der Zulassungsbehörde gefordert werden, vom	

<sup>25</sup> Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Basal, Stand Juli 2012

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG nicht anerkannt werden. Im Zulassungsverfahren ist nachzuweisen, dass die zusätzliche Gabe eines DPP4-Hemmers zu einer bestehenden Therapie zu einer Verbesserung in der Behandlung gegenüber der bisherigen Therapie führt (7). Alternativ könnte eine Nicht-Unterlegenheit der Dreifachtherapie gegenüber einer Dreifachtherapie gezeigt werden, welche aber vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgesehen ist. Bei der frühen Nutzenbewertung liegen regelmäßig lediglich die Zulassungsstudien vor, so dass die Weigerung des IQWiG, diese zu berücksichtigen, zu einem Ausschluss dieser wesentlichen Evidenz führt. Unserer Auffassung nach liegt kein Rechtsgrund vor, der zu einem Ausschluss der Zulassungsstudien führt, weshalb diese zwingend zu berücksichtigen sind. Aus diesen geht hervor, dass die Dreifachtherapie gegenüber der Zweifachtherapie im Allgemeinen zu einer signifikant besseren Einstellung des HbA1c führt. Der HbA1c wird vom IQWiG zur Beurteilung des Hypoglykämierisikos herangezogen. So hat der G-BA in seinem Beschluss vom 21.02.2013 zu Linagliptin bemängelt, dass der starke HbA1c-Unterschied zwischen den Therapien dazu geführt habe, dass unter Sulfonylharnstoffen vermehrt Hypoglykämien aufgetreten seien. Dieser Zusammenhang ist daher nach Meinung des G-BA so sicher festgestellt, dass kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Erreicht eine Dreifachtherapie mit einem DPP4-Hemmer gegenüber der Zweifachtherapie aus Metformin und Humaninsulin eine signifikant stärkere HbA1c-Senkung bei vergleichbarer Hypoglykämie-Rate, so ist hier dann analog ein Zusatznutzen zu attestieren, da trotz der stärkeren HbA1c-Senkung eben keine	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesund-heitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
signifikant vermehrten Hypoglykämien aufgetreten sind, die aber nach Meinung des G-BA zwingend zu erwarten gewesen wären. Auf diese Weise ließen sich die Anforderungen der Zulassungsbehörde sinnvoll mit den Vorgaben des G-BA verbinden.	
3) Berücksichtigung von zusätzlichen Kosten, die mit der Insulin-Therapie verbunden sind	Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulin-pflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn-
Das IQWiG kritisiert, dass für die Insulinapplikation Kosten für Einmalnadeln, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten angesetzt wurden. Dies sei laut Fachinformation nicht regelhaft gefordert. Dies trifft indes nicht zu. Die Erstattung der Blutzuckerteststreifen bei Diabetikern, die mit Insulin behandelt werden, ist weiterhin vorgesehen, wie dies der G-BA explizit in der Pressemitteilung vom 17. März zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und – ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2 kommuniziert: "Patientinnen und Patienten, die Insulin spritzen, sind von der Regelung nicht betroffen, unabhängig davon, ob sie an einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 leiden." Ferner sehen die Fachinformationen auch eine individuelle Einstellung vor (3;5), die eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle notwendig machen.	und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden. Für eine Wirksamkeit von Saxagliptin muss die Betazellfunktion des Pankreas bzw. die Insulineigenproduktion zumindest teilweise noch erhalten sein. Diese Diabetiker benötigen in der Regel keine intensivierte Insulintherapie (ICT). Bei weniger aufwändigen Insulintherapien (BOT, SIT, CT) sind bei stabiler Stoffwechsellage 1 - 3 Blutzuckerkontrollen täglich ausreichend. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen wurden im Beschluss die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.
4) Körpergewicht als patienten-relevanter Endpunkt	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebens-
Das IQWiG betrachtet die Veränderung des Körpergewichtes unter verschiedenen Diabetes-Therapien als nicht patientenrelevant.	qualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Dies ist indes unzutreffend.  Nachweislich ist ein hohes Körpergewicht mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden (8-14). Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann in Abhängigkeit von der gewählten antidiabetischen Therapie mit einer Gewichtszunahme einhergehen (15;16). Therapiebedingte Gewichtszunahmen konnten auf Basis der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz bei folgenden Wirkstoffklassen beobachtet werden: Insuline, Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga, Glitazone (1). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft verweist in ihren Leitlinien darauf, dass im Rahmen einer antidiabetischen Therapie eine ausgeprägte Gewichtszunahme vermieden werden sollte (1).	jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.
Das IQWiG verweist in seiner Argumentation auf eine Studie (17), die darauf hindeutet, dass normalgewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko aufweisen. Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Weiterhin wurden die Studienergebnisse nicht auf die antidiabetische Begleitmedikation und die chronischen Begleiterkrankungen adjustiert.	
Da einige Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glitazone) zunehmend mit einem höheren Risikoprofil assoziiert werden, wäre die explizite Adjustierung nach der Begleitmedikation von wesentlicher Bedeutung für die Validität der generierten Daten (18). Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine vermehrte	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei den normalgewichtigen Patienten u.a. eine Ursache für die beobachtete erhöhte Gesamtmortalität darstellt.	
Weiterhin wurden in der zitierten Arbeit weder chronische Begleiterkrankungen, noch Informationen zur Nierenfunktion der Patienten erfasst. Der Zusammenhang chronischer Begleiterkrankungen (z.B. COPD, Krebs) und Störungen der Nierenfunktion auf Mortalität und Morbidität wurde einschlägig bewiesen (19;20) und hätte im Rahmen einer Adjustierung mit aufgenommen werden müssen.	
Zudem bezieht sich diese Bewertung lediglich auf das Körpergewicht bzw. den BMI zum Diagnosezeitpunkt und nicht auf die weitere Entwicklung des Körpergewichts unter der Therapie.	
Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich das Risiko durch eine medikamentenbedingte Gewichtszunahme weiter und kann signifikante Effekte auf die Lebensqualität und das allgemeine Wohlbefinden haben (21).	
Die Vermeidung einer Gewichtszunahme ist daher als relevant für die behandelten Patienten zu betrachten.	
5) Behandlungszufriedenheit als patienten-relevanter End- punkt	
Das IQWiG beanstandet die Zuordnung der Behandlungszufriedenheit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als einen patienten-relevanten Endpunkt als "nicht gerechtfertigt".	Ein Fragebogen zur Ermittlung der Patientenpräferenz bzw. zu interventions- und erkrankungsbezogenem Aufwand ist nicht geeignet, gesund-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Indes zeigen Studien, dass auch die Art der Anwendung eines Arzneimittels und die entsprechende Patientenpräferenz grundsätzlich patienten-relevant sind. So haben z.B. ältere Patienten und Patienten mit besonderen Krankheitsbildern Schwierigkeiten bestimmte Medikamentenverpackungen zu öffnen und damit ihre Medikamente überhaupt zu applizieren (22). Nur bei einer regelmäßigen und korrekten Einnahme können die Medikamente den in klinischen Studien beobachteten Nutzen im Praxisalltag entfalten. Auch ist es möglich, in Fragebögen gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit zu verknüpfen (23). Die Publikation "Allgemeine Methoden" des IQWiG vom 23.09.2011 in der Version 4.0 sieht ebenfalls die Berücksichtigung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung vor.	heitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen. Vorteile, die sich aus der Anwendung ergeben, sollten sich patientenrelevanten Endpunkten, wie etwa der Reduktion von Nebenwirkungen, krankheitsspezifischen Symptomen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.
Die Behandlungszufriedenheit ist damit auch als patienten- relevanter Endpunkt zu betrachten.	

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Literaturverzeichnis

- (1) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009 Oct;117(9):522-57.
- (2) Sanofi. Insuman® Comb 50 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. 2012.
- (3) Novo Nordisk. Fachinformation Actraphane®. 2012.
- (4) Berlin Chemie. Fachinformation Berlinsulin® H. 2012.
- (5) B Braun. Fachinformation Insulin B. Braun Basal 40 I.E./ml. 2007.
- (6) Lilly. Fachinformation Huminsulin®. 2012.
- (7) CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 2012 May 14; URL: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf</a> (abgerufen am 7. Mar 2013).
- (8) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
- (9) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Bodymass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
- (10) Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
- (11) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.
- (12) Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. JAMA 1993 Dec 15;270(23):2823-8.
- (13) Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. Stroke 2010 May;41(5):e418-e426.
- (14) Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjornsdottir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. Diabetologia 2009 Jan;52(1):65-73.
- (15) Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2006 May;55(5 Suppl 1):S20-S27.

- (16) Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract 2010 Feb;64(3):295-304.
- (17) Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012 Aug 8;308(6):581-90.
- (18) Jornayvaz FR. Weight and mortality in adults with diabetes. JAMA 2012 Nov 28;308(20):2080-1.
- (19) Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2006 Jun;54(6):991-1001.
- (20) Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet 2012 Sep 1;380(9844):807-14.
- (21) Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 21:5-9.
- (22) Beckman A, Bernsten C, Parker MG, Thorslund M, Fastbom J. The difficulty of opening medicine containers in old age: a population-based study. Pharm World Sci 2005 Oct;27(5):393-8.
- (23) Peyrot M, Rubin RR. Validity and reliability of an instrument for assessing health-related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. Diabetes Care 2005 Jan;28(1):53-8.

# 5.12 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	06.03.2013
Stellungnahme zu	Komboglyze <sup>®</sup> (Saxagliptin/Metformin)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner Dippel, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

	changhermer. Dr. 1 ranz-vverner dipper, Sanon-Aventis deatschiana Smbri		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
	Anmerkung:		
	Nach Ausführung des G-BA muss es sich bei dem als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzten Sulfonylharnstoff um Glibenclamid oder Glimepirid handeln (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/#tab/zweckmaessigevergleichstherapie).	Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulas-	
	Diese Festlegung widerspricht der derzeit bestehenden Festbetragsgruppe "Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp, Gruppe 1, Stufe 2". Diese Festbetragsgruppe umfasst folgende 8 Wirkstoffe: Carbutamid, Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Tolbutamid (GKV Spitzenverband, 2013). Voraussetzung für eine Festbetragsgruppenbildung nach §35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V ist pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe, insbesondere eine chemische Verwandtschaft. Zu den Voraussetzungen im Detail vgl. §§ 19 – 22 des 4. Kapitels der	sung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.	
	Verfahrensordnung des G-BA.  Aus der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass Glimepirid nach Ansicht des G-BA nicht (mehr) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit den anderen Sulfonylharnstof-	Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden	

#### Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner Dippel, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	fen der Festbetragsgruppe "Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp,	kann <sup>26</sup> .
	Gruppe 1, Stufe 2" ist.  Vorgeschlagene Änderung:	Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1680C00001) wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.
	Solange die derzeit bestehende Festbetragsgruppe "Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp, Gruppe 1, Stufe 2" nicht in seiner Zusammensetzung geändert ist, hat sie so noch Gültigkeit. Daraus folgt, dass derzeit nach Beschluss des G-BA Carbutamid, Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Tolbutamid als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar gelten. Damit ist die vom G-BA in seiner Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemachte Aufzählung der Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) um die weiteren Sulfonylharnstoffe der Festbetragsgruppe "Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp, Gruppe 1, Stufe 2" zu ergänzen.	

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner Dippel, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
QWiG S. 15	Das IQWiG führt aus: "Zum Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin legt der pU eine direkt vergleichende Studie (CV181057) vor. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Studie - insbesondere in der Vergleichsgruppe - die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war."  Das CHMP der EMA fordert hingegen: "For appropriate evaluation of both safety and efficacy of the test compound in combination with insulin, the test agent should be added in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on a reasonable dose of insulin as single therapy or in combination with another glucose-lowering agent, typically metformin or both, if stratified. Treatment groups should be balanced with respect to insulin regimens (e.g. basal only vs. basalbolus regimen). In order to support a general claim "combination therapy with insulin", the study population should represent a wide	Der G-BA erachtet die Studie CV181057 als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien <sup>27</sup> üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewer-

 $<sup>^{27}\,</sup>B\ddot{A}K,KBV,AWMF.\,Nationale\,\,Versorgungsleitlinie\,\,The rapie planung\,\,Diabetes\,\,mellitus\,\,Typ\,\,2. Version\,\,1.0.\,\,Konsultations fassung.\,\,2012$ 

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner Dippel, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	range of BMI and include a substantial percentage of patients with	tung eines Zusatznutzens nicht geeignet.
	long diabetes duration (e.g. ≥ 10 year) and elderly patients to adequately reflect the whole target population.	Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der
	After an insulin ± metformin dose-stabilisation period of preferably 8 weeks, eligible patients should be randomized to receiving either the test drug or placebo for at least a total of 26 weeks. Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia). Rescue criteria should be predefined to ensure that patients will not sustain prolonged periods of poor glycaemic control." (EMA, 2012; Hervorhebung Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)  Damit widerspricht die Einschätzung des IQWiG der Anforderung der EMA an Zulassungsstudien für neue Wirkstoffe in der Kombination mit Insulin.	Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Interventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten -keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde.
	Vorgeschlagene Änderung:	Insgesamt kann damit die gesamte Studie CV181057 nicht zu einer
	Die Studie CV181057 erfüllt die Anforderung der EMA hinsichtlich	validen Bewertung des Zusatnutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.
	des Studiendesigns und ist daher für die Nutzenbewertung der Kombination aus Saxagliptin und Metformin mit Insulin herangezogen werden.	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arznei- mittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelun- gen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrens-

# $Stellungnehmer: Dr.\ Franz-Werner\ Dippel,\ Sanofi-Avent is\ Deutschland\ GmbH$

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		ordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.

#### Literaturverzeichnis

G-BA (2013a). Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®). <a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie">http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie</a> (Zugriff am 05.03.2013)

G-BA (2013b). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 06.12.2012). <a href="http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO\_2012-12-06.pdf">http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO\_2012-12-06.pdf</a> (Zugriff am 05.03.2013)

GKV-SV (2013). Übersicht der Arzneimittel-Festbetragsfestsetzungsbeschlüsse (Stand 01.01.2013). <a href="http://www.gkv-spitzenver-">http://www.gkv-spitzenver-</a>

<u>band.de/media/dokumente/krankenversicherung</u> 1/arzneimittel/arzneimittel festbetraege 1/f <u>estbetraege weitere uebersichten /Beschlussuebersicht FB-Gruppen 130101.pdf</u> (Zugriff am 05.03.2013)

CHMP (2012). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CHMP/EWP/1080/00 Rev. 1). <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf</a> (Zugriff am 05.03.2013)

# 5.13 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. ChMarkos Dintsios, Inna Dabisch

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung	
Am 15. Februar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) von Astra Zeneca GmbH & Bristol-Myers Squibb GmbH CO. KG (i) in der angegebenen zweifachen Kombination bzw. (ii) in dreifacher Kombination zusammen mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, (i) die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden bzw. (ii) wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für beide Anwendungsgebiete im eingereichten Dossier keine relevanten Daten vorliegen und somit sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegter zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.	
Die Hersteller haben für die zweifache Kombination (Saxagliptin/Metformin) Studiendaten zu Vergleich mit Glipizid – einem Sul-	, i

#### Allgemeine Anmerkung

fonylharnstoff, der in Deutschland seit 2007 nicht mehr zugelassen ist - aus einer Zulassungsstudie (D1680C00001) eingereicht. Der G-BA hatte als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zwar auch Sulfonylharnstoffe genannt, allerdings diese auf Glibenclamid oder Glimepirid beschränkt. Die Hersteller haben die Zulässigkeit des Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid mit deren Vergleichbarkeit mit Glipizid anhand von direkten Vergleichsstudien und Meta-Analysen zwischen diesen Sulfonylharnstoffen begründet. Diesem Ansatz ist das IQWiG zwar gefolgt, hat aber die Vergleichbarkeit bzw. Gleichwertigkeit dieser Sulfonylharnstoffe aufgrund (i) kurzer Laufzeiten der Studien (<24 Wochen) bzw. (ii) der angewandten Einschlusskriterien (Patienten im Anfangsstadium statt in einem fortgeschrittenem Stadium) oder auch (iii) einer Insulinvorbehandlung bzw. (iv) keiner Kombination mit Metformin in Frage gestellt. Ferner sieht das IQWiG in den betrachteten Vergleichsstudien zwischen den Sulfonvlharnstoffen (darunter 2 zusätzlich vom IQWiG identifizierte Studien) eine nummerisch zumindest stärkere Blutzuckersenkung unter Glibenclamid als unter Glipizid gemessen beispielsweise an den jeweiligen HbA1(c)-Werten, so dass dem IQWiG nach, sich eher ein Hinweis auf fehlende Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe ergibt. Das IQWiG folgt auch nicht der Benennung der

#### Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

einigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologischtherapeutisch vergleichbar.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann<sup>28</sup>.

Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1680C00001) wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Allgemeine Anmerkung

# Kombinationsbehandlung von Metformin plus andere DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie für Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist, da es nach seiner Auffassung für die von den Herstellern genannten Risikofaktoren für

die betrachteten Patientenpopulationen laut Fachinformation für

Glibenclamid keine Gegenanzeigen gibt.

Für die dreifache Kombination Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin liegt eine direkt vergleichende Studie (CV181057) vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens nach Auffassung des IQWiG nicht geeignet ist, weil in der Studie die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase (24 Wochen stabile Insulinphase) insbesondere in der Vergleichsgruppe untersagt war. Das IQWiG sieht hier zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Behandlungsphase für die Interventions- und Kontrollgruppe keine gleichen Bedingungen mehr.

Den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin folgend, muss nach Auffassung des vfa die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Wenn keine direkt vergleichenden Studien zu Vertretern aus derselben Wirkstoffklasse (Sulfonylharnstoffe) vorliegen, dagegen Zulassungsstudien im Vergleich zu anderen Vertretern dieser Wirkstoffklasse (Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid) verwertbare Aussagen liefern können und darüber hinaus keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Vergleichsstudien zwischen den Sulfonylharnstoffen sich zeigen, also

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Saxagliptin/Metformin vs. DPP-4-Inhibitoren/ Metformin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Saxagliptin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
durchaus von einem Wirkstoffklasseneffekt ausgegangen werden kann (nummerische Unterschiede erkennt das IQWiG in seinen Bewertungen ansonsten auch nicht an), wirkt das Vorgehen des IQWiG befremdlich. Es scheint so, als ob Wirtschaftlichkeitsaspekte Vorrang vor einer wissenschaftlich fundierten Beleglage haben.	
	Der G-BA erachtet die Studie CV181057 als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien <sup>29</sup> üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewertung eines Zusatz-

\_\_\_\_

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Therapieplanung Diabetes mellitus Typ 2.Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	nutzens nicht geeignet.
	Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Interventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten -keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde.
	Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität),) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf nicht ausgerichtet war.  Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.
	Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.
	Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.
	Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit In-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	sulin.
	In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).
Hintergrund	
Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Klinik Kösching, Kösching) sowie eine Patientenvertreterin (Westermann, Sabine, Deutscher Diabetiker Bund e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige bzw. Patientenvertreter beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.  Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Allgamacina Ammagricum	Example mach Drifting
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.	
2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
Das IQWiG führt an, dass der Hersteller für dieses Anwendungsgebiet ebenfalls Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie benennen, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Der Zusatznutzen soll laut Hersteller auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie auch vom Hersteller selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nach Auffassung des IQWiG ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der Hersteller insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit Glibenclamid bzw. Glimepirid. Die vom Hersteller angeführten Daten sind jedoch nach Auffassung des IQWiG nicht ausreichend, um diese Annahme zu stützen. Der vfa schließt sich dieser Auffassung nicht an. Das IQWiG fährt in seinen Ausführungen fort, dass der grundsätzliche Ansatz des pU einer Suche nach relevanten Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid nachvollziehbar sei, aber die identifizierten 5 Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst, nicht hierfür ausreichend seien. Es	Siehe hierzu Ausführungen zu den bereits im Abschnitt "Einleitung" vorgebrachten Argumenten, Seite 279 ff.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
führt als Gründe hierfür an, dass aufgrund einer Einschränkung	
des Suchzeitraums auf die Jahre 1991 bis 2011 die Recherche	
unvollständig sei (das IQWiG habe zusätzliche Studien gefun-	
den), 3 der 5 identifizierten Studien für einen Nachweis der	
Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe zu kurz seien (< 24 Wo-	
chen), 3 der 4 Studien Patienten im Anfangsstadium der Erkran-	
kung einschließen (die Kombination aus Saxagliptin und Metfor-	
min sei jedoch nur für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadi-	
um zugelassen) und in einer Studie bis auf eine Ausnahme Pati-	
enten mit einer Insulinvorbehandlung eingeschlossen wurden so-	
wie in der Studie selbst die Sulfonylharnstoffe als Monotherapie,	
nicht jedoch in Kombination mit Metformin gegeben wurden. Es	
fährt u. a. weiter fort, dass sich in allen Studien eine zumindest	
numerisch stärkere Blutzuckersenkung unter Glibenclamid als	
unter Glipizid (z. B. HbA1(c)-Werte am Studienende zeige: 5,76	
% unter Glipizid vs. 5,13 % unter Glibenclamid bzw. 11 % unter Glipizid vs. 9 % unter Glibenclamid), woraus sich eher ein Hin-	
weis auf fehlende Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe ergibt.	
Der vfa kann sich nicht dem Eindruck erwehren, dass das IQWiG	
zwanghaft nach Gründen gesucht hat, die formalistische Einen-	
gung der Sulfonylharnstoffe seitens des G-BA auf Glibenclamid	
und Glimepirid zu begründen bzw. die Gleichwertigkeitshypothese	
des Herstellers zu falsifizieren. Auch den Versuch des Herstellers,	
eine Meta-Analyse zu Saxagliptin (als Mono- oder Kombinations-	
therapie mit anderen oralen Antidiabetika) einzubeziehen, mit	
dem Ziel, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter	
einer Saxagliptinbehandlung zu bewerten, sowie einen indirekten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleich dieser Meta-Analyse mit 2 weiteren systematischen	
Übersichten mit Sulfonylharnstoffen (allein oder in Kombination	
mit Metformin) mit anderen blutzuckersenkenden Therapien als	
gemeinsamen Brückenkomparator erachtet das IQWiG als einen	
Ansatz, der nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens von	
Saxagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Ver-	
gleichstherapie geeignet sei. Der vfa schließt sich auch diesen	
Ausführungen des IQWiG nicht an. Glipizid gehört zur Wirkstoff-	
klasse der Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid.	
Dass es nicht mehr in Deutschland zugelassen ist, bedeutet nicht,	
dass es als zweckmäßige Vergleichstherapie unter dem Gleich-	
wertigkeitspostulat ungeeignet sei. Das IQWiG selber wendet als	
methodischen Nachweis für einen Wirkstoffklasseneffekt Me-	
taanalysen an (so z. B. im Vorbericht G09-01 aktuell geschehen:	
"In den vorgeschalteten Nutzenbewertungen wurden end-	
punktspezifisch Wirkstoffe zu Wirkstoffklassen als Komparatoren	
zusammengefasst, sofern keine durch einzelne Wirkstoffe beding-	
te bedeutsame Heterogenität in den paarweisen Meta-Analysen	
vorlag"). Diesem Vorgehen ist der Hersteller in seiner metaanalytischen Zusammenfassung der 5 identifizierten Studien zu Glipizid	
im Vergleich zu den anderen Sulfonylharnstoffen (hier Gliben-	
clamid) für die Endpunkte Hypoglykämien und HbA1c-Wert-	
Veränderungen sowie Körpergewichtszunahme und Nebenwir-	
kungen gefolgt. Interessanterweise moniert das IQWiG, dass ge-	
gen eine Gleichwertigeit von Glipizid und Glibenclamid zumindest	
die weiter oben angeführte numerisch stärkere HbA1(c)-Senkung	
unter Glibenclamid als unter Glipizid am Studienende der betrach-	

# Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
teten Studien spreche. Dieses Vorgehen verwundert umso mehr, als bis dato das IQWiG in all seinen Bewertungen zu medikamentösen antidiabetischen Arzneimittel-interventionen den HbA1c-Wert als nichtvalidierten und somit für die (Zusatz-)Nutzenbewertung ungeeigneten Endpunkt erachtete, geschweige denn seine Aussagen auf nummerische Unterschiede, also nicht statistisch signifikante Trendaussagen fußte. Noch in seiner letzten Bewertung zu oralen Antidiabetika (Linagliptin nach §35a SGB V (5b)) behauptet das IQWiG, dass es sich beim HbA1c-Wert um einen nicht validierten Surrogatendpunkt handelt (Abschnitt 2.7.2.4.3 Ergebnisse der Dossierbewertung A12-11). Wenn nun plötzlich derselbe Endpunkt vom IQWiG aufgrund nummerischer Unterschiede (nicht statistisch signifikant) angeführt wird, um eine Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid in Frage zu stellen, ist das Vorgehen zumindest als inkonsistent zu bezeichnen. Folgt man dem auch vom Hersteller umgesetzten Vorgehen des IQWiG zur Bestimmung eines Wirkstoffklasseneffektes und in diesem Sinne einer Gleichwertigkeit zwischen Glipizid und Glibenclmid, so zeigt sich beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämieinzidenzen in der durchgeführten Metaanalyse (Abschnitt 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Modul 3A, S. 20), die drei Studien einschloss, ein OR von 1,50 mit einem 95% Konfidenzintervall	
[0,47 - 4,80], also einem nicht statistisch signifikanten Unterschied bei einem I <sup>2</sup> -Wert von 0%, also fehlender Heterogenität. Damit	
kann postuliert werden, dass für diesen Endpunkt, der vom	
IQWiG als patientenrelevant erachtet wird, ein Wirkstoffklassenef-	

# Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fekt und damit Gleichwertigkeit zwischen Glipizid und Gliben- clamid geltend gemacht werden kann.	
Der vfa ist der Auffassung, dass der Hersteller den bestmöglichen Weg zur Darstellung der Gleichwertigkeit zwischen Glipizid und Glibenclamid für auch vom IQWiG als patientenrelevante Endpunkte erachtete Zielgrößen (z. B. Hypoglykämien) gegangen ist und dass Evidenz aus vorhandenen direkt vergleichenden RCTs nicht aus formalen Gründen unberücksichtigt bleiben sollte, v. a. wenn der verfolgte Ansatz auch den Methoden folgt, die vom IQWiG akzeptiert werden. Ferner ist eine gewisse Inkonsistenz bei der Wertigkeit des Endpunktes HbA1c durch das IQWiG zu erkennen, das anscheinend hier selektiv umgeht und auch für einen nach seinen eigenen Aussagen bis dato nicht validierten Endpunkt plötzlich nummerische, also statistisch nicht signifikante Unterschiede geltend macht, um eine Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid zu negieren.	

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### D. Anlagen

2. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



#### Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Saxagliptin/Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 26. März 2013 von 11.55 Uhr bis 14.02 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:

Herr Dr. Holler

Frau Dr. Pahor

Herr Dr. Runge

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Herr Dr. Krekler

Herr Pfeil

# Angemeldete Teilnehmer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Müller

#### Angemeldete Teilnehmer der Berlin-Chemie AG:

Frau Dr. Kluge

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Henschel

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Jung

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD SHARP & DOHME GMBH:

Herr Dr. Lang

Herr Dr. Dr. Löbner

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Herr Dr. Dworak

Frau Dr. Golombowski-Daffner (nicht anwesend)

#### Angemeldete Teilnehmer der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Herr Dr. Novakovic

Herr Prof. Dr. Paar

#### Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Frau Dabisch (nicht anwesend)

Herr Dr. Dintsios

# Angemeldete Teilnehmer für den Berufsverband Niedergelassener Diabetologen Deutschlands (BVND):

Herr Dr. Klausmann

### Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Herr Prof. Dr. Gallwitz

# Angemeldete Teilnehmer der **Forschergruppe Diabetes e.V. Helmholtz Zentrum:**Herr Prof. Dr. Schnell

Beginn der Anhörung: 11.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir kommen zur Anhörung zu einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, hier konkret Saxagliptin/Metformin zur Behandlung von Patienten mit durch Metformin allein unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus. Basis der heutigen Anhörung ist eine Nutzenbewertung des IQWiG, die vom 13. Februar dieses Jahres datiert. Wir haben es hier mit einer differenzierten und doppelten Betrachtung zu tun. Zum einen haben wir eine Kombination aus Saxagliptin und Metformin und dann eine Dreifachkombination Saxagliptin, Metformin und Insulin zu bewerten. Wir hatten als G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glibenclamid oder Glimepirid festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer – das macht die heutige Anhörung aus rechtlicher Sicht so spannend – vergleicht aber Metformin und Glipizid. Glipizid ist ein Wirkstoff, der seit 2007 in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr zugelassen ist, gleichwohl noch in einer Festbetragsgruppe verankert ist, was die Sache in rechtlicher Hinsicht sicherlich etwas spannend macht.

Die entscheidende Frage, der wir uns zuerst zuwenden müssen, ist: Wie ist rechtlich mit dem Umstand umzugehen, dass hier Glipizid statt Glimepirid gemeinsam mit Metformin als ZVT zugrunde gelegt wurde? Grundsätzlich ist die Systematik der frühen Nutzenbewertung selbstverständlich diejenige, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie nur solche Wirkstoffe in Betracht kommen, die auch tatsächlich durch Zulassung dokumentiert auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Danach und daneben und genauso wichtig ist dann die Fragestellung: Was kann aus dem vorliegenden Datenmaterial an relevanten Feststellungen hinsichtlich des Zusatznutzens am Ende in einer Bewertung herangezogen werden, und was kann aus diesen Ergebnissen möglicherweise als Ergebnis generiert werden?

Meine Bitte wäre, dass wir uns zunächst einmal über die Fragestellung unterhalten: Können wir rechtlich die Feststellung treffen, hier ist ein anderer Sulfonylharnstoff gemeinsam mit Metformin als Vergleich herangezogen worden, und können wir mit dieser Feststellung, dass hier von der ZVT abgewichen worden ist, jedwede Bewertung beenden? Dies ist eine Rechtsfrage, zu der Sie Ihre Auffassungen darlegen sollten, die wir dann anschließend in unseren Beratungen zu bewerten haben.

Zweiter Teil ist die Frage: Was kann möglicherweise aus den gewonnenen vorliegenden Daten an Evidenzen generiert werden? Das sollte dann aber ein zweiter, abgesonderter Block in dieser Anhörung sein.

Wir führen wie üblich wieder Wortprotokoll, sodass ich Sie bitte, wenn Sie das Wort ergreifen, Ihren Namen und die entsendende Institution oder das entsendende Unternehmen zu nennen. In diesem Verfahren sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen. Es sind Stellungnahmen einerseits von Bristol-Myers Squibb, dann von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Berlin-Chemie AG, von Boehringer Ingelheim Pharma, vom Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, von der Forschergruppe Diabetes, von Jannssen-Cilag, von Lilly, von MSD SHARP & DOHME, von Novartis, von Sanofi-Aventis und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute – ich bitte, falls ich jemanden vergessen habe, sich danach zu melden – Herrn Dr. Holler, Frau Dr. Pahor und Herrn Dr. Runge von AstraZeneca, Herrn Dr. Krekler und Herrn Pfeil von Bristol-Myers, Herrn Professor Dr. Mühlbauer und Herrn Professor Dr. Müller von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Frau Dr. Kluge von der Berlin-Chemie AG, Herrn Dr. Pfannkuche und Herrn Henschel von Boehringer Ingelheim, Frau Professor Dr. Kretschmer und Frau Dr. Jung von Lilly, Herrn Dr. Lang und Herrn Dr. Dr. Löbner von MSD SHARP & DOHME, Herrn Dr. Dworak von Novartis, Herrn Dr. Novakovic und Herrn Professor Dr. Paar von Sanofi, Herrn Dr. Dintsios von der vfa – ist Frau Dabisch mittlerweile anwesend? Nein, Sie hat eben gefehlt und fehlt auch jetzt –, Herrn Dr. Klausmann vom Berufsverband Niedergelassener Diabetologen, Herrn Professor Dr. Müller-Wieland und Herrn Professor Dr. Gallwitz von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie Herrn Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum. Haben wir Sie alle, oder ist jemand nicht erwähnt worden? – Nein. Alle sind erwähnt worden.

Ich würde vorschlagen, dass wir in der Anhörung mit AstraZeneca oder Bristol-Myers beginnen, weil sie die umfänglichste Stellungnahme abgegeben haben und auch originär betroffen sind. Der übliche Vorspruch: Bitte nicht alles vorlesen, das kennen wir, aber bitte versuchen Sie, die wichtigsten Punkte herauszuarbeiten, damit wir dann in einen Diskurs einsteigen können. Wir haben uns als Ziel maximal 90 Minuten gesetzt – bei der vorherigen Anhörung haben wir auch überzogen –, um die Dinge zu besprechen. Wer beginnt? – Bitte schön, Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Hecken! Vielen Dank für die Einladung zur Stellungnahme heute. Wir sind mit zwei Unternehmen vertreten, weil wir im Bereich Diabetes bei Forschung und Entwicklung und Vertrieb ein Joint-Venture mit Bristol-Myers haben, insofern ist es heute eine etwas größere Delegation.

Ich möchte mit einer Vorbemerkung zu etwas anfangen, was uns ein bisschen beschäftigt hat. Wir haben in den letzten Wochen und Monaten eine sehr intensive Diskussion und erste Bewertungen von DPP-4-Hemmern erleben dürfen, auch zu dem rechtlichen Aspekt usw. Ich bin gestern Abend auf dem Parkplatz von einer Kollegin angesprochen worden, die gesagt hat: Mensch, wenn ihr morgen nach Berlin fahrt, wird euch da eigentlich noch zugehört? – Ich habe das ganz klar mit Ja beantwortet, denn wir haben eine wirkstoffbezogene Diskussion laut AMNOG, das finde ich auch gut. Es gibt keine Klassendiskussion. Ich glaube, dies lohnt sich auch im vorliegenden Fall der Bewertung der Fixkombination von Saxagliptin und Metformin, denn wir haben im Rahmen der sehr umfangreichen Stellungnahme weiteres Erkenntnismaterial nachliefern können, das sich – teilweise auch aus zeitlichen Gründen – neu ergeben hat. Ich muss auch sagen, wir haben aus der bisherigen Diskussion insbesondere zum Linagliptin auch einige Lernerfahrungen gemacht, was kritische Diskussionsfelder sind. Dies hat uns ermöglicht, im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Datenschnitte zu sehr relevanten Fragen zu machen.

Ich glaube, wir haben auf der Sachebene sehr stichhaltige formale und auch inhaltliche Argumente vorgelegt, die dazu führen, zu sagen: Die Linagliptin-Bewertung ist nicht unbedingt präjudizierend für unser Verfahren. Wir konnten auch auf einige vom IQWiG aufgeworfene Fragestellungen oder Problemfelder eingehen. Ich glaube, dass wir sie zum Teil relativieren oder entkräften konnten. Dies wird sicher Gegenstand der Diskussion heute sein.

Wir haben im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens im Wesentlichen drei Dinge behandeln können. Wir haben auf der einen Seite neues wissenschaftliches Erkenntnismaterial. Es gibt eine Studie, deren Bericht der Endergebnisse in den Stellungnahmezeitraum fällt. Also haben wir neues Erkenntnismaterial. Gemäß Verfahrensordnung ist das Stellungnahmeverfahren dazu da, dies vorzulegen. Wir konnten das für die Monosubstanz zum Januar auch in das andere Dossier packen, das Sie ab dem 01.04. bewerten können. Mitte November bei der Fixkombination lag uns dies noch nicht vor. Hier ist – auf die Ergebnisse kommen wir später – die Besonderheit, dass es mit dieser Studie einen direkten Vergleich mit einem in Deutschland zugelassenen Sulfonylharnstoff gibt.

Zum Zweiten haben wir unter dem Eindruck der Diskussion um die Frage: Welchen Einfluss hat die Titration von Sulfonylharnstoffen auf das Auftreten von Hypoglykämien?, unter dem Eindruck der zuletzt geführten Diskussion eine sehr intensive und detaillierte Analyse des Zeitverlaufs des Auftretens von Hypoglykämien vorgelegt und damit neues Erkenntnismaterial geliefert. Ich glaube, es wird spannend sein, heute darüber zu diskutieren.

Drittens – dies ist der Einstieg in die Diskussion um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie – haben wir im Rahmen der Stellungnahme oder auch im Rahmen der Dossiererstellung nicht nur formale Argumente vorgebracht, sondern auf Basis der neuen Studie, die ich eben ansprach, einen indirekten Vergleich hergestellt, um zu sehen, ob über den Brückenkomparator Metformin und Saxagliptin eine Vergleichbarkeit der Wirkstoffe Glipizid und Glimepirid proklamiert werden kann.

Dies sind die drei wesentlichen Elemente, die für uns im Rahmen der Stellungnahme die treibenden Gedanken waren. Wenn Sie zu diesem Allgemeinen keine Fragen haben, würde ich direkt in die zweckmäßige Vergleichstherapie einsteigen.

Wie gesagt, Sie haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme den Studienbericht erhalten, der die sogenannte Generation-Studie beschreibt, in der die Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin mit Glimepirid und Metformin verglichen wird. Das ist der eine Teil. Eine Bewertung kann man zumindest zum Teil auf zugelassene Präparate stützen. Das Zweite ist die – Sie hatten es eingangs gesagt – auch formal recht spannende Frage: Werden die Glipizid-Studien herangezogen oder nicht? Aus unserer Sicht spricht einiges dafür. Wir haben recherchiert, wir haben es auch dargelegt. Ich zitiere einfach den G-BA aus den Tragenden Gründen zu einem Therapiehinweis. Da heißt es:

Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist ....

Das haben wir auch immer als Grundannahme gehört und uns zunächst keine großen Sorgen gemacht, dass die Auswahl von Glipizid im Verfahren ein echtes Problem darstellen würde. Wir gehen auch davon aus, dass die therapeutische Vergleichbarkeit von Glipizid mit Glimepirid und Glibenclamid zudem durch die Bildung einer Festbetragsgruppe dokumentiert worden ist. Hier gibt es eine Veröffentlichung der Liste der Festbetragsgruppen durch den GKV-Spitzenverband vom 1. Januar dieses Jahres. Wir haben bislang keine anderweitigen Beschlüsse dazu gesehen. Insofern sind wir immer davon ausgegangen, dass das Glipizid-Thema kein großes Thema ist. Wir hatten deswegen im Vorfeld auf dem schriftlichen Wege noch einmal versucht, dies zu klären, auch aus Gründen der Arbeitsökonomie. Aber wir haben da leider noch keine Antwort erhalten.

Deswegen im Telegrammstil noch einmal die wichtigsten Argumente aus unserer Sicht. Es sind insgesamt fünf, vier formale, ein inhaltliches.

Der erste eher formale Grund ist, dass unsere Interpretation der Verfahrensordnung die ist, dass durch die Zulassung aus Sicht des G-BA die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels belegt sein soll und Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit damit bestätigt sind. Wenn man in die Begründung des ersten AMNOG-Verfahrens zu Ticagrelor geht, stellt man fest, dass das einer der Gründe ist, warum man die Zulassung für die zweckmäßige Vergleichstherapie fordert, nämlich dass die Zweckmäßigkeit, Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit auch bestätigt sind. Diese Eigenschaften hat das Glipizid, wenn man es von dieser Seite sieht, nicht dadurch verloren, dass es aus primär wirtschaftlichen Gründen nicht mehr im deutschen Markt verfügbar ist. Der Zulassungsinhaber hat schlichtweg die Zulassung nicht verlängert und sich aus dem deutschen Markt zurückgezogen. Es ist sicher so, dass es weder Qualitäts-, Wirksamkeits- noch Unbedenklichkeitsgründe gab, die dazu geführt haben, dass es heute in Deutschland nicht mehr verfügbar ist. Dies ist der eine Aspekt, den wir aufgearbeitet haben.

Der zweite: Es ist so, dass nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens grundsätzlich auch die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Die Nichtberücksichtigung würde dieser Grundlinie aus unserer Sicht widersprechen.

Ein dritter Punkt – bei dem immer fraglich ist, wie relevant er für dieses Gremium ist – ist: Die EMA hat die von uns vorgelegte Studie akzeptiert und hat gesagt: Ja, wir nehmen Glipizid als Komparator und erteilen auf dieser Basis eine Zulassung. – Es ist so, dass der Wirkstoff Glipizid zwar in Deutschland keine Zulassung mehr hat, die ist schlichtweg erloschen, aber weltweit in vielen anderen Ländern zugelassen ist. Ich nenne hier einmal die europäischen Staaten Dänemark, Frankreich, Italien, Schweden, Spanien, UK sowie außereuropäisch die USA. Wir kommen aus einem amerikanischen und einem britisch-schwedischen Konzern. Wenn man dort Studien plant, ist es vielleicht naheliegend, dass man den SU nimmt, der dort häufig eingesetzt wird. In Schweden und in den USA ist ungefähr jede dritte Verordnung eine Glipizid-Verordnung. Insofern kann man sich vorstellen, dass Forschergruppen, die in Schweden oder in den USA arbeiten, da sicher auf das Naheliegende zurückgreifen.

Dies sind so die formalen Punkte. Ein inhaltlicher hat sich jetzt dadurch ergeben, dass wir diese zusätzliche Generation-Studie einreichen konnten, mit der wir aus unserer Sicht über einen indirekten Vergleich nachweisen konnten, dass in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glipizid und Glimepirid in der Indikation "Kombinationstherapie mit Metformin" nicht zwangsläufig Unterschiede bestehen.

Ich möchte diesen Teil zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie mit zwei abschließenden Bemerkungen versehen. Die eine Bemerkung: In der Medizin geht es in vielen Dingen um Unschärfen. In vielen Bereichen der Medizin gibt es keine binären Entscheidungen. Die Frage ist immer, mit welcher Unschärfe und Unsicherheit man leben möchte, zum Beispiel bei Therapieentscheidungen. Aus unserer Sicht sind die Unschärfen, die sich durch eine Berücksichtigung von Glipizid als Vergleichstherapie ergeben, zumindest für eine frühe Nutzenbewertung als gering einzuschätzen; denn wir gehen davon aus, ähnlich wie das 2008 auch der G-BA gesehen hat, dass diese Substanzen weitestgehend vergleichbar sind.

Letztlich – auch das ist ein spannender Aspekt, auch perspektivisch –: Ich frage mich: Was wäre gewesen, hätten wir im Jahre 2007 schon das AMNOG gehabt, und wären wir damals schon in den Genuss einer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gekommen, als also die Zulassung noch bestand? Vermutlich hätte man uns die drei genannt, die auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Was wäre dann passiert, wenn die Zulassung aufgrund von wirtschaftlichen Überlegungen eben nicht verlängert worden wäre? Dann säßen wir heute in dem gleichen Dilemma. Ich weiß, dass Beratungen nicht verbindlich sind, aber es zeigt nur, dass wir aufgrund der langen Zeiträume als Hersteller erhebliche Unsicherheiten haben, was die Planung betrifft. Man kann uns sicher nicht unterstellen, dass wir 2007 einen falschen Komparator für eine sechs Jahre später stattfindende frühe Nutzenbewertung gewählt haben.

So viel im Telegrammstil. Wir haben Ihnen in unserer schriftlichen Stellungnahme die aus unserer Sicht wichtigsten formalen und inhaltlichen Argumente ausführlich dargelegt. Ich würde vorschlagen, an dieser Stelle meinerseits auf "Pause" zu drücken, bevor wir zu den Punkten kommen, die Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens betreffen. Ich freue mich auf eventuelle Fragen und die anschließende Diskussion zu diesem Tagesordnungspunkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. Danke auch für das Auf-Pause-Drücken, denn dies ist etwas, was man, glaube ich, zunächst separat beraten sollte. Ich hatte es eingangs als Problem und Thema adressiert. Deshalb die Frage an die Bänke: Gibt es aus Ihrer Sicht hierzu Fragen? Es ist eine Rechtsfrage, die wir zu bewerten haben, das ist ganz klar. – Keine. Anmerkungen von anderen Stellungnehmern zu dieser Fragestellung? Ich hoffe, es ist alles gesagt, was zu sagen ist.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Wir würden es eigentlich ähnlich sehen. Wir bedauern sehr, dass das IQWiG in seiner Beurteilung jetzt nicht auf die Sulfonylharnstoffe als gesamte Gruppe eingegangen ist und hier DPP-4-Inhibitoren gegen Sulfonylharnstoff beurteilt hat, sondern sich auf das formale Argument mit dem Glipizid zurückgezogen hat. Die DDG geht davon aus, dass die Studien, in denen die einzelnen Sulfonylharnstoffe in der Vergangenheit miteinander verglichen wurden, eine sehr gute Grundlage bilden, für eine Bewertung herangezogen zu werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diesen Hinweis, wobei ich ausdrücklich sage, das IQWiG hat das getan, was wir als ZVT durch den Klammerzusatz definiert haben, hat sich zunächst darauf beschränkt. Wie das am Ende zu bewerten ist, ist die Frage, die der G-BA zu klären hat. – Zunächst hatte sich Herr Paar gemeldet.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Ich wollte Herrn Runge ausdrücklich unterstützen. Ich finde, dass das Argument, das Herr Runge vorgetragen hat, dass es in einer Festbetragsgruppe ist, ein sehr starkes ist, zumindest hier in diesem Raum schon einmal festgestellt worden ist, dass das vergleichbar ist. Das Zweite: die Verfügbarkeit. Auch da möchte ich Herrn Runge unterstützen. Ich bin wahrscheinlich unverdächtig, ein Fan von Internetapotheken zu sein, aber ich habe mir gestern einmal den Spaß gemacht, zu schauen, ob ich Glipizid hier einfach so im Internet kaufen kann. Natürlich kann ich das, und genau das ist der Grund, den Herr Runge vorgetragen hat. Es ist überall verfügbar und ist auch für deutsche

Patienten weiter verfügbar. Insofern finde ich es schade, ein solch formales Argument vorzubringen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. Sie haben ganz komische Hobbys, wenn Sie das aus Vergnügen gemacht haben. Aber sei es drum. – Jetzt Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das rechtliche Argument gilt es sicherlich innerhalb des G-BA zu diskutieren. Da geht es um die Frage: Ist die Definition zweckmäßige Vergleichstherapie dann auf diese beiden Wirkstoffe konzentriert, ja oder nein? Wer sich unsere Bewertungen richtig durchgelesen hat, hat gesehen, dass wir bei dieser Frage nicht stehen geblieben sind, sondern dass wir gesagt haben: Selbst wenn diese Definition – diese beiden Wirkstoffe – so ist und so bestehen bleibt, muss man sich fragen, ob die vorangegangene Studie trotzdem eine Aussage dann zu dem Vergleich gegenüber Glibenclamid und Glimepirid treffen kann. Wir haben uns deswegen auch der Argumentation des Herstellers gewidmet, der genau diese Bearbeitung in seinem Dossier durchgeführt hat, sprich: sich Studien angeschaut hat, in denen diese beiden Sulfonylharnstoffe, nämlich das Glipizid mit Glibenclamid, verglichen wurden, mit dem Ziel, eine Gleichwertigkeit nachzuweisen.

Wir haben dargelegt, dass die Recherche nicht vollständig war - wir haben zwei weitere Studien identifiziert –, weil der Recherchezeitraum zu kurz war. Wenn man sich diese Studien anschaut, die über eine bestimmte Laufzeit gehen, dann ist in jeder Studie die HbA1c-Senkung unter Glibenclamid stärker als unter Glipizid. Vonseiten des vfa kam in der Stellungnahme die Anmerkung: Schauen wir denn jetzt auf numerische Unterschiede? Nun, wir haben das Problem, dass wir noch nicht einmal Studien haben, die das eigentliche Therapieziel für die Sulfonylharnstoffe beantworten, sprich: auch auf kardiovaskuläre Ereignisse zum Beispiel schauen. Aber wenn man sich den HbA1c-Wert einmal anschaut, dann führt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien im direkten Vergleich zu einem statistisch signifikanten Unterschied: weniger HbA1c-Senkung unter Glipizid gegenüber Glibenclamid. Das heißt, man kann, wenn man sich die Evidenz tatsächlich systematisch anschaut, nicht von einer Vergleichbarkeit ausgehen. In den Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften, die teilweise wortgleich sind, ist erwähnt worden, dass man dafür eigentlich gar nicht solche länger laufenden Studien heranziehen sollte, sondern Studien, die kürzer laufen, unter 24 Wochen, viel wichtiger sind. Heißt das denn, dass man für die Bewertung von Gliptin selber dann auch die längeren Studien gar nicht nehmen sollte, also zum Beispiel die Studie im Vergleich zu Glipizid deswegen nicht relevant ist, weil sie 52 Wochen dauert? Ich glaube, dass sich die Argumentation da im Kreis dreht beziehungsweise selber in den Schwanz beißt. Entweder sind die Studien mit einer längeren Laufzeit, so wie Sie es beschrieben haben, für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit relevant, dann sind sie natürlich auch relevant dafür, nachzuweisen, dass Glipizid und Glibenclamid vergleichbar sind, oder sie sind nicht relevant, sondern die erste kurze Therapiephase - das ist das, was Sie in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften beschrieben haben -, dann gilt das selbstverständlich auch für die Gliptin-Studien. Ich glaube, dass die Argumentation nicht konsistent ist.

Herr Runge, Sie haben erwähnt, dass Sie zusätzliche Evidenz mit einem indirekten Vergleich eingereicht haben. Sie haben hier nicht die Fragestellung einer Überlegenheit, sondern im

Grunde genommen die Fragestellung, wie Sie es auch selbst formuliert haben, einer Gleichwertigkeit. Mich würden an diesem Vergleich insbesondere drei Dinge interessieren. Das Erste ist: Sie haben bei einer der Studien eine Teilpopulation ausgewählt, aus Altersgründen, weil das Einschlusskriterium in der anderen Studie entsprechend war. Die Studien unterscheiden sich auch bezüglich anderer Einschlusskriterien, zum Beispiel HbA1c-Eingang. Warum haben Sie also isoliert das Alterskriterium gewählt und nicht, wenn das Ziel war, eine vergleichbare Studienpopulation zu wählen, alle Kriterien angewandt, die zwischen den Studien unterschiedlich waren?

Zweite Frage. Sie haben in dem indirekten Vergleich eine Risikodifferenz gewählt, die die Effekte zumindest für das ungeübte Auge deutlich nivelliert, weil sich das dann alles so bei 0,002 bewegt, also irgendwie so aussieht, als gäbe es keine Unterschiede. Sie haben in der eigentlichen Studienauswertung relative Effekte genutzt, was in dem Dossier auch sonst gemacht wurde. Frage also: Warum Risikodifferenz und nicht relative Effekte?

Die dritte Frage, die ich hätte, ist: Was sehen Sie denn noch zwischen zwei Diabetes-Therapien als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse an? Welchen Unterschied sehen Sie als gleichwertig an?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie – es wäre fast zielführend – die drei Fragen sofort beantworten, Herr Runge, oder wer auch immer? Ich würde dann danach in der Wortmeldeliste weitergehen. Wir können es auch mitziehen, aber mir wäre es lieber, wenn die konkreten Fragen sofort beantwortet würden. Wer macht es?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich, wenn ich darf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Sie haben gefragt, warum wir das Alter gewählt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wieso bei der Teilpopulation ausschließlich das Alterskriterium als Definitionskriterium verwendet wurde, wieso die anderen nicht.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Richtig. – Wir haben es aus dem Grund gewählt, weil wir in der einen Studie nur Patienten über 65 hatten und dadurch eine feste Aussage in einer vergleichbaren Population zu treffen ist, wenn sie sich einigermaßen ähneln. Das waren wir in der Lage mit unseren Daten zu machen. Wir konnten natürlich diese Subpopulation vorlegen. Das kann man nicht vorlegen, wenn man publizierte Daten anderer Unternehmen benutzt. Das war der Grund, warum wir uns entschieden haben, möglichst gleiche Populationen zu haben. Denn in der Studie wurde die gleiche Art angewandt, wie entsprechende Endpunkte operationalisiert wurden, wie die Patienten behandelt wurden, wie die Auswertung gelaufen ist. Deswegen sind diese beiden Studien aus unserer Sicht die bestvergleichbare Evidenz, die es gibt. Die sind in der Indikation "Add-on Metformin". Das ist sicherlich der Vorteil gegenüber den direkt vergleichenden Studien, zu denen Sie angemerkt haben, dass diese nicht in der Indikation sind. Das war für uns der Weg, tatsächlich eine gute, vergleichbare Population darzustellen.

Sie haben gefragt, warum relative Effekte nicht dargestellt wurden, sondern die Risikodifferenz. Hier geht es um den Vergleich von Nebenwirkungen. Wir haben uns auf diese besonders gestützt, weil wir zeigen wollten, ob die Unterschiede da sind oder nicht. Wir hätten auch Odds Ratio zeigen können, und die haben auch keine signifikanten Unterschiede ergeben. Zu den Unterschieden der SAEs: Bei einer relativ kleinen Anzahl unerwünschter Ereignisse ist es relativ schwierig, zu sagen, inwieweit diese kausal mit der Medikation zusammenhängen oder ob es ein Ereignis ist, das zufällig zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Die Unterschiede waren alle nicht signifikant, egal mit welcher Methodik Sie das nutzen und egal welche Gruppe Sie vergleichen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kaiser zur unmittelbaren Nachfrage. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

Herr Dr. Kaiser: Die zweite Frage können wir dann einfach beiseite stellen. Mir ist es nicht einleuchtend. Sie haben die Studie in Ihrer Stellungnahme selber auch bezüglich unerwünschter Ereignisse allein mit relativen Maßen ausgewertet, nicht mit absoluten Maßen. Also ist das, was Sie genannt haben, für mich kein Argument.

Meine erste Frage haben Sie falsch verstanden, denke ich. Ich stelle, so wie Sie bei der Fragestellung vorgegangen sind, nicht infrage, dass Sie dann diese beiden Studien ausgewählt haben. Ich habe nachgefragt, warum Sie für eine Ihrer Studien das Kriterium Alter angewandt haben – ich verstehe das Argument, das Sie dort haben, nämlich dass Sie sagen, in der anderen Studie gab es ein solches Alterskriterium, nur Patienten über 65 – und warum Sie andere Kriterien, die zwischen den beiden Studien unterschiedlich waren – das sind alles Studien Ihres Unternehmens, wo Sie also auf die Daten zugreifen können – nicht angeglichen haben. Sie haben zum Beispiel unterschiedliche HbA1c-Einschlusskriterien. Das unterscheidet die Patienten ebenfalls. Wenn Sie also das Ziel hatten, vergleichbare Population für den indirekten Vergleich herzustellen, dann ist Ihre Auswahl, das nur für das Alter anzupassen, völlig beliebig. Dann wäre es sinnvoll gewesen, tatsächlich alle sich unterscheidenden Einschlusskriterien bei der Auswahl der Population zu berücksichtigen.

Die dritte Frage, zu den unerwünschten Ereignissen, haben Sie nicht beantwortet. Meine Frage war nicht, ob wenig oder viele Ereignisse in den Studien aufgetreten sind und wie die zu werten sind. Sie erheben die ja, und daraus werden Aussagen getroffen, sonst hätten Sie die Daten auch nicht dargestellt. Meine Frage war, was Sie in einer Studienplanung mit Bezug auf Patienten bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – ich rede nur von schwerwiegenden, also wirklich relevanten Ereignissen – als nicht relevanten Unterschied ansehen würden. Sind das 1 Prozent Unterschied, absolut, 2 Prozent, 5 Prozent? Es ist eine übliche Studienplanung, wenn Sie danach eine Studie ausrichten würden. Welchen Unterschied würden Sie ansetzen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Wieder Frau Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Der Unterschied wird natürlich davon abhängen, um welche Ereignisse es sich handelt. Es werden natürlich sich entsprechende Ereignisse angeschaut, die vergleichbar sind. Es werden auf gar keinen Fall alle unerwünschten Ereignisse irgendwie hineingeworfen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Er sprach von schwerwiegenden.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Von schwerwiegenden. Auch schwerwiegende, darum geht es. Man schaut sich ganz genau an, welche advers events das sind und welche Folge das für den Patienten haben kann. Nicht jedes unerwünschte Ereignis ist gleich, das wissen Sie, auch Kriterien für unerwünschte Ereignisse sind unterschiedlich. Ein Todesfall ist sicherlich anders zu werten als jemand, der zur Hospitation gekommen ist, irgendwie ausgerutscht ist und sich verletzt hat. Das sind alles unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Sie in einen Topf zu werfen, zu sagen: Okay, wo ist da der Unterschied?, halte ich nicht für angebracht.

Was war die zweite Frage?

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Teilpopulation. Warum nicht eine andere Differenzierung?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Die Teilpopulation haben wir bei 65 Jahren gewählt, weil uns diese Daten zur Verfügung standen. Die entsprechenden Daten waren in dem Protokoll vordefiniert. Insofern hatten wir diese Daten verfügbar und konnten sie direkt anwenden. Wir mussten sie nicht erst bei dem globalen Team anfordern. In der Zeit, die uns zur Verfügung stand, war das die beste Evidenz, die wir haben vorweisen können. Das ist der ziemlich einfache Grund.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich mache jetzt einmal in der Rednerliste weiter, Herr Kaiser, sonst haben wir eine Disputation, die sicherlich sehr spannend ist, möglicherweise aber nicht allein zum Ziel führt. Als Nächstes habe ich Herrn Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Vielen Dank. – Ich möchte eingangs darauf hinweisen, dass ich einerseits für die Forschergruppe Diabetes spreche, unsere Stellungnahme aber auch der Vorsitzende der Deutschen Diabetes Stiftung und der Ehrenvorsitzende des Dachverbands Endokrinologie/Diabetologie unterzeichnet haben.

Für uns von wissenschaftlicher Seite ist die Vergleichbarkeit mit Blick auf die Sulfonylharnstoffe hinsichtlich Glipizid und auch anderen Sulfonylharnstoffen belegt. Ich denke, Sie haben in den Stellungnahmen sehen können, dass hier eine Vielzahl an Studien mit kürzerer und längerer Diabetesdauer vorliegt, die das zeigt. Hier von unterschiedlichen numerischen Senkungen des HbA1c-Werts zu sprechen, wie in dem IQWiG-Gutachten ausgeführt, halten wir für nicht angemessen, weil die Unterschiede, die gezeigt worden sind, in keiner Weise signifikant sind. Es sind numerische Unterschiede, aber statistisch sind keine Unterschiede gezeigt.

Klinisch kommt für uns die Vergleichbarkeit der Sulfonylharnstoffe, hier sei insbesondere Glipizid genannt, auch in der größten Studie zu Typ-2-Diabetes, die jemals durchgeführt wurde, der UKPD-Studie, zum Ausdruck, in der Sulfonylharnstoffe eine Therapieoption darstellten. Das ist die Studie, die wir in der Diabetologie noch heute als wegweisend für die Typ-2-Diabetes-Therapie ansehen. In dieser Studie wurden in einer Gruppe Sulfonylharnstoffpatienten, die Glipizid, Glibenclamid oder auch Chlorpropamid erhielten, das in England heute noch zugelassen ist, eingeschlossen. Das zeigt, dass man klinischerseits diese Patienten vor dem Hintergrund, eine homogene Studienpopulation zu erhalten, zusammenge-

führt hat. Wir finden es, ich mag fast sagen: bedauerlich – es gilt dies sicher juristisch zu klären –, aufgrund eines jetzt nachträglich angeführten möglichen formalen Kriteriums, das nicht absehbar war, sich der Diskussion gar nicht stellen zu müssen, ob es einen Vorteil einer neuen Behandlung mit DPP-4-Hemmern gegenüber den Sulfonylharnstoffen gibt. Dies wurde, denke ich, bereits dargelegt. Es war zum Zeitpunkt der Durchführung zugelassen und verfügbar. Wir hätten es in Deutschland weiterhin, wenn der Hersteller die Fortführung der Zulassung beantragt hätte.

Daher bitten wir die Mitglieder des G-BA, hier nochmals zu revidieren und dann auch in die Diskussion inhaltlicher Art zu gehen. Wenn man die Studien betrachtet, dann wird, denke ich, der Vorteil, die Überlegenheit des DPP-4-Hemmers Saxagliptin hinsichtlich Hypoglykämie, Gewichtsentwicklung, keine Gewichtszunahme, die wir bei den Sulfonylharnstoffen sehen, deutlich. Wir plädieren dafür, diese Behandlung wirklich auch inhaltlich zu evaluieren und nicht einer großen Gruppe von Menschen mit Diabetes zukünftig möglicherweise diese wichtige, neue Behandlungsform zu verwehren. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schnell. Selbstverständlich werden wir uns auch mit den inhaltlichen Gesichtspunkten beschäftigen. Das haben wir schon angefangen zu tun. Das haben wir selbst bei der vorangegangenen negativen Entscheidung bezogen auf ein Gliptin getan, indem wir uns da äußerst hilfsweise mit inhaltlichen Dingen auseinandergesetzt haben. Was ich nur geraderücken will, ist die Frage der Absehbarkeit. Zum Zeitpunkt der Zulassungsstudien war es nicht absehbar, dass das, was hier jetzt als Sulfonylharnstoff verwendet worden ist, dann irgendwann möglicherweise auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar ist. Zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert worden, in der nicht nur Sulfonylharnstoffe als Gruppe genannt wurden; Klammer auf: und dann zwei hier verfügbare, Klammer zu. Das ist etwas, was für uns aus der Logik der ersten Beschlüsse – Marktverfügbarkeit, Therapieoption – folgt. Ob das dann am Ende so sein wird, ist die Frage, die wir juristisch klären müssen. Nur, was vor sechs Jahren war, was eine sehr spannende Frage gewesen wäre, ob bei aller Unverbindlichkeit der Bestimmungen einer ZVT, was wäre, wenn diese Entwicklung im Zuge eines solchen Bewertungsverfahrens eingetreten wäre, dies alles sind Gesichtspunkte, die nicht auf den Zeitpunkt abzielen, mit dem wir es hier konkret zu tun haben. Unser Beschluss hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unsere Definition schließen das ausdrücklich nicht ein. Dies nur der Klarheit halber, damit wir hier nicht zu einer babylonischen Sprachverwirrung kommen. - Frau Nahnhauer, bitte.

Frau Dr. Nahnhauer: Unabhängig davon, wie die rechtliche Bewertung ausgeht, muss man sich fragen, ob die Verfügbarkeit in Internetapotheken für uns eine zielführende Entscheidungsgrundlage ist. Dann muss man sich zunächst einmal fragen: Hätte denn ein Versicherter, wenn er es sich besorgen würde, die Möglichkeit, das in der GKV erstattet zu bekommen? Das muss man vor Rechtsprechung und AMG verneinen, denn es gibt jedenfalls nach meinem Wissen keine europaweite Zulassung für Glipizid, und es gibt keinen Notstand, wie ich gerade gehört habe. Zum anderen muss man sich fragen: Welcher Arzt – die Verschreibungspflicht ist auch bei Internetbeschaffung nach wie vor eigentlich ein Vorbehalt – würde denn unter welchen Gegebenheiten und warum einen Wirkstoff verordnen, der in Deutschland nicht mehr am Markt ist?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nahnhauer. - Frau Kluge.

Frau Dr. Kluge (Berlin-Chemie): Herzlichen Dank, sehr verehrter Herr Hecken, sehr verehrte Damen und Herren, für die Möglichkeit der Stellungnahme. Zum einen möchte auch ich noch einmal unterstützen, dass wir die Gleichwertigkeit von Glipizid mit der seitens des G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Glibenclamid und Glimepirid als gegeben ansehen. Die Tatsache, dass die Substanzen im Festbetragssystem geregelt sind, insbesondere Glimepirid und Glipizid in der Festbetragsgruppe 2 gemäß § 35 SGB V zusammengefasst sind, möchte ich als Argument anführen, dass beide Substanzen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind. Das ist der eine Punkt. Zum anderen wurde im Rahmen des Dossiers dargelegt, dass es aus der Literaturrecherche heraus keine Studien über den direkten Vergleich von Glipizid und Glimepirid gibt. Dem folgte auch das IQWiG in seiner Bewertung. Das heißt, hier kann natürlich die Annahme getroffen werden, dass die therapeutische Vergleichbarkeit oder ein Beleg für die vergleichbare Wirksamkeit nicht abzuleiten ist. Auf der anderen Seite müsste aus unserer Sicht aber auch attestiert werden, dass aufgrund der nicht vorhandenen Studien nicht automatisch geschlussfolgert werden darf, dass *keine* therapeutische Vergleichbarkeit gegeben sei.

Ich möchte ganz kurz auf die Ausführungen von Herrn Kaiser Bezug nehmen. Sie hatten auch im Zusammenhang mit dem Vergleich, in diesem Fall von Glipizid und Glibenclamid, angeführt, dass sich in den Studien, die identifiziert wurden, keine Vorteile für Glipizid hinsichtlich der HbA1c-Senkung gezeigt hätten, dass es also nicht stärker wirksam gewesen sei, wenn ich Sie richtig verstanden habe. Sie hatten in Ihrer Bewertung in dem IQWiG-Dossier beispielhaft die Arbeit von Kitabchi aus dem Jahr 2000 angeführt und attestiert, dass es numerische Unterschiede zugunsten in diesem Fall von Glibenclamid gab. Sie hatten eine HbA1c-Senkung nach einem Zeitraum von 15 Monaten angeführt. Die Frage, die sich uns stellt: Wenn man sich die Originalpublikation anschaut, dann sieht man, dass die HbA1c-Werte nicht nur nach 15 Monaten erhoben wurden, sondern auch nach 6 Monaten, nach 9 Monaten und nach 12 Monaten. Zu all diesen Zeitpunkten war die HbA1c-Senkung unter Glipizid –das sei hier nur erwähnt – numerisch etwas größer als unter Glibenclamid. Insofern stellt sich die Frage, warum dann explizit nur der Zeitpunkt nach 15 Monaten ausgewählt wurde, um das im Dossier als Argument gegen Glipizid, gegen die Gleichwertigkeit der Substanzen zu verwenden. Ich möchte in diesem Zusammenhang auch noch einmal daran erinnern, dass der G-BA in einem kürzlichen Beschluss im Rahmen des Verfahrens zu Linagliptin formuliert hatte, dass, wenn ich es richtig in Erinnerung habe, aus Sicht des G-BA insbesondere Blutzuckerverläufe über einen Zeitraum stärker als ein Einzelwert nach einem längeren Zeitraum zu berücksichtigen sind. Insofern möchte ich es einfach mit in die Anhörung geben, dass es in dieser Studie einen Wert nicht nur nach 15 Monaten gab, sondern auch Werte im Verlauf der Studie. – Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Kluge. – Als Nächstes habe ich Herrn Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Ich wollte kurz auf Frau Nahnhauer antworten. Ich habe natürlich nicht suggerieren wollen, dass irgendwie eine Internetapotheke eine Erstattung in Deutschland bekommt. Das war nicht der Punkt. Ich wollte nur Herrn Runge beisprin-

gen, dass die Unbedenklichkeit und die Sicherheit auch aus meiner Sicht weiterhin dadurch belegt sind und dass es in anderen Ländern verfügbar ist und weiter zugelassen ist. Er hat klargemacht, warum es das in Deutschland nicht mehr gibt. Das war eine kommerzielle Entscheidung, hat aber nichts mit der Substanz zu tun.

Vielleicht einen Kommentar noch zu Herrn Kaiser. Ich habe schon mit Interesse gelesen, wie diese doch eher geringen numerischen Unterschiede beim HbA1c jetzt genutzt werden, Unterschiede zu konstruieren. Ich wage einmal, vorauszusagen, dass, wenn wir versuchen würden, eine neue Substanz mit so geringen numerischen Unterschieden zum Zusatznutzen zu führen, Sie wahrscheinlich nicht der unmittelbare Freund dieser Idee wären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei Letzteres eine Mutmaßung ist, Herr Professor Paar. Bei aller Wertschätzung halten wir das einmal fest. Wer wann Freund welcher Mutmaßungen ist, braucht hier Gott sei Dank nicht geklärt zu werden. – Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte nach der sicherlich wichtigen und methodischen Diskussion und bevor wir im Verfahren feststellen, ob es einen Zusatznutzen gibt oder nicht, etwas zu dem Thema Vergleichstherapie sagen. Bei der Vergleichstherapie geht es auch der Deutschen Diabetes Gesellschaft nicht darum, ob es im Internet verfügbar ist usw. Es ist ein juristisches Thema, und wir sind, Herr Hecken, sehr dankbar, dass Sie das juristisch prüfen lassen. Aus Sicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft stellt sich in dieser Situation die Frage: Sulfonylharnstoffe oder das Therapieprinzip DPP-4-Hemmer? Da hätten wir uns gewünscht, selbst wenn man die meistverwendeten Substanzen in Deutschland wünschenswerterweise hätte, dass hinter den Klammern ein "zum Beispiel" kommt. Glipizid ist weit verbreitet. Für die Deutsche Diabetes Gesellschaft ist es zur Beurteilung eines Prinzips – darum geht es jetzt bei der Vergleichstherapie – nicht akzeptabel, zu sagen, dass man deswegen die ganze Gruppe und damit die Beurteilbarkeit nicht möglich macht. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft würde Sie gerne darin unterstützen, auch in der Zukunft bei Vergleichstherapien eher vernünftige Vergleichsgruppen zu nennen und dann einzelne Substanznamen beispielhaft aufzuführen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Lieber Herr Hecken, liebe Ausschussmitglieder, vielen Dank für die Einladung. Wie Sie sicher festgestellt haben, wenn Sie unsere Stellungnahme, nämlich die der AkdÄ, gelesen haben, haben wir uns bei der Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vornehm zurückgehalten. Das haben wir nach intensiver Diskussion unter Einbezug der gesamten Arzneimittelkommission in einer ähnlichen Vorgehensweise getan, wie sie auch Herr Kaiser geschildert hat, indem man sagt: Na ja, man muss schon über den Tellerrand hinausgucken, wenn man so etwas beschließt. – Hier ist tatsächlich ein Geflecht von formalen, rechtlichen und tatsächlich medizinisch-inhaltlich wissenschaftlichen Diskussionen. Das ist ein bisschen komplex. Wir sind einen Schritt weitergegangen und haben gesagt: Was wäre, wenn? – Damit hoffe ich mit einem besorgten Blick auf die Uhr die Diskussion vielleicht ein bisschen zu beschleunigen. Wir haben uns sehr wohl Gedanken gemacht: Was würde denn herauskommen, wenn man die ZVT so akzeptieren würde? – Wir haben wieder festgestellt – das ist das alte Problem dieser Substanzgruppe –: Wir haben

keine richtigen Studien zum patientenrelevanten Outcome. Insofern wir dies nicht haben, halten wir es für müßig, über die Vergleichbarkeit von Nebenwirkungen oder Nebenwirkungsprofilen zu sprechen. Ich denke, da werden wir im Laufe dieser Anhörung noch dezidierter Stellung nehmen. Es ist ein wesentlicher Punkt, dass man tatsächlich zum Inhaltlichen vorrücken und vielleicht das Formalrechtliche hintanstellen muss. Denn selbst bei weiterer Interpretation könnte man zum ähnlichen Ergebnis kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. - Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich richte mich an Frau Kluge. Wir haben Ihre Argumentation im Dossier aufgegriffen. Wenn Sie sich Ihr Dossier anschauen, dann stellen Sie fest, dass Sie die Kitabchi-Studie mit genau diesem Ergebnis erwähnen. Das ist das, was wir hier hinterfragen wollten. Wenn man richtig recherchiert und sich alle Studien anschaut und nicht einen Cut bei 1991 macht: In welche Richtung geht das eigentlich? Sie haben nur eine selektive Auswahl getroffen. Das Kitabchi-Ergebnis, das Sie gerade selber zitiert haben, findet sich in Ihrem Dossier genau nur zu 15 Monaten, für den Zeitraum davor finden sich in Ihrem Dossier keine Daten der Kitabchi-Studie. Es geht nicht um numerische Unterschiede, aber wenn man eine Metaanalyse der Daten über länger laufende Studien macht, gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied. Ich denke, man sollte Vergleichbarkeit nicht fühlen, sondern man sollte sich die Daten anschauen. Dies richte ich auch an die Fachgesellschaften. In den Stellungnahmen wird immer gesagt: Aus wissenschaftlicher Sicht sehen wir das so. – Dann sollte man sich die Daten wirklich anschauen. Die wenigen Studien, die vorhanden sind, zeigen einen Unterschied. Das sollte man machen, also man sollte es nicht fühlen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Bezugnehmend auf das, was Herr Mühlbauer gesagt hat: Im Dossier hat auch der Hersteller Metaanalysen eingereicht im Versuch, die Gleichwertigkeit für sich zu postulieren, die sich unter anderem auch auf den Endpunkt Hypoglykämie-Ereignisse beziehen. Das, glaube ich, ist schon ein patientenrelevanter Endpunkt. Ich teile nicht vollkommen die Auffassung von Herrn Mühlbauer. Der HbA1c-Wert und seine Wertigkeit ist methodisch sicherlich umstritten. Aber es gibt durchaus Aussagen zum patientenrelevanten Endpunkt. Deswegen würde ich diese Aussage ein bisschen relativieren wollen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, direkt dazu.

Herr Dr. Kaiser: Dies greift den Punkt auf, den ich eben in der Diskussion mit Frau Pahor hatte. Die indirekten Vergleiche sind vereinbar mit einem Unterschied von absolut 18 Prozent zwischen Glipizid und Glibenclamid beziehungsweise Glimepirid bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Hier von Vergleichbarkeit zu reden, halte ich für sehr gewagt. Als Patient mit Typ-2-Diabetes würde ich sagen: Wer mir sagt, es ist egal, ob ich knapp 20 Prozent höheres Risiko, und zwar absolut und nicht relativ, für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis habe, ich weiß nicht, ob Sie eine solche Gleichwertigkeitsstudie mit einer solchen Planung von der Ethikkommission genehmigt bekommen würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Zunächst einmal, Frau Kluge ist nicht in unserem Haus. Vielleicht ist das heute der Beginn einer langen Freundschaft, aber sie ist von der Firma Berlin-Chemie und hat nicht an dem Dossier mitgewirkt. Sie sitzt zwar hier, ist es aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber Sie können im Grunde sicher sein, dass diese Homogenität durchaus bemerkt wird.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Man erlebt immer Überraschungen. – Ich würde aber sagen, dass wir uns dem Inhaltlichen zuwenden, der Frage der Unterschiede in den berichteten Nebenwirkungen, Herr Kaiser, das war ja der Punkt. Ich übergebe an Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die Unterschiede, von denen Sie sprechen, sind einfach nicht statistisch signifikant. Insofern würden wir hier wirklich nicht von einer Relevanz ausgehen.

Ich komme zu einer Bemerkung, dass das Glipizid keine kardiovaskulären Outcome-Ergebnisse hat. Dies gilt natürlich auch für die beiden anderen vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien. Glibenclamid hat im Add-on Metformin, also in der Kombination mit Metformin, ebenfalls keins. Die Substanz Glimepirid hat es noch nicht einmal in einer Monotherapie.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn ich ergänzen darf? – Ich glaube, die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Elefant im Raum. Ich habe den Eindruck – da möchte ich Herrn Mühlbauer zustimmen –, dass wir im Tagungsablauf heute einen Schritt weitergehen sollten. Wir werden jetzt die immer gleichen Argumente austauschen. Vielleicht täusche ich mich in der Wahrnehmung, da können Sie mich gerne korrigieren. Mein Wunsch wäre es, einen Schritt weiterzugehen. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme unsere Argumente vorgelegt, heute noch einmal kurz zusammengefasst. Vielleicht ist es jetzt an der Zeit, einen Schritt weiterzugehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie haben recht, dass das der Elefant im Raum ist, aber der Elefant hat für mich eine wichtige Bedeutung. Insofern können Sie schon davon ausgehen, dass ich, wenn ich der Diskussion einen gewissen Raum lasse, es vom weiteren Beratungsverlauf denke. Dabei ist die entscheidende Frage, ob der Elefant dann, wenn ich ihn zum Vergleich heranziehe, bessere Ergebnisse, Zusatznutzen generieren kann. Da bin ich wieder bei Herrn Mühlbauer. Dann gehen wir vom Elefanten zum kleinteiligen Denken und zu der Fragestellung: Was wäre, wenn? Was ist aus den zusätzlich und nachträglich gelieferten Daten möglicherweise noch zu generieren? – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Frau Pahor, ich gehe davon aus, dass ich Ihnen eigentlich nicht sagen muss, dass Sie für eine Studienplanung "Nachweis der Gleichwertigkeit" nicht auf Unterschied, sondern auf Gleichwertigkeit mit vorgelegten Relevanzgrenzen testen. Insofern ist die Aussage, das ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich, hier mit Ihrer Hypothese, die Sie haben, völlig irreführend.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Waren die Ergebnisse mit Ihrer Hypothese anders?

Herr Dr. Kaiser: Mit der Hypothese der Gleichwertigkeit sehe ich durch den indirekten Vergleich und auch durch den direkten Vergleich Gleichwertigkeit nicht nachgewiesen. Noch einmal: Die Ergebnisse sind vereinbar mit einem Unterschied von absolut 18 Prozent schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das für vergleichbar, für gleichwertig zu halten, das halte ich für gewagt.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wie kommen Sie denn eigentlich auf die 18 Prozent?

Herr Dr. Kaiser: Die Konfidenzintervallgrenze, das ist das Übliche.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ja. Aber wie kommen Sie auf die 18 Prozent?

**Herr Dr. Kaiser:** Das sind die Ergebnisse, die Sie in Ihrem indirekten Vergleich zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen haben.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Okay. Wir können vielleicht gleich darauf zurückkommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer hat es eben schon angesprochen. Um jetzt zum Inhaltlichen zu kommen: Unterstellt, man würde die zweckmäßige Vergleichstherapie so definieren können, wie es der pU getan hat, wie bewertet man die daraus generierten Ergebnisse? Das IQWiG hat es in einer vergleichenden Betrachtungsweise getan und kommt zu dem Ergebnis, dass hier Zusatznutzen nicht belegbar ist. Herr Mühlbauer, Sie hatten es eben in Ihrem Statement im Prinzip schon als Schritt zwei einer möglichen Stellungnahme angedeutet. Ich möchte den Vorschlag machen, das Sie oder Professor Müller sich mit der inhaltlichen Fragestellung befassen würden: Was wäre, wenn? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann das gerne tun. Man muss, Herr Dintsios, unterscheiden zwischen den medikamentös bedingten schweren unerwünschten Ereignissen, die ich dann als Nebenwirkungen charakterisieren würde, und den Therapiezielen einer Diabetes-Therapie. Die Therapieziele einer Diabetes-Therapie sind eben nicht die Senkung des HbA1c-Werts – ich weiß nicht, wie oft ich das in diesem Kreis noch wiederholen darf oder möchte, –

Herr Hecken (Vorsitzender): Jedes Mal.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): – sondern sie sind die Vermeidung von schweren mikround makrovaskulären Ereignissen. Wir wissen leider, dass die Surrogatvariable HbA1c-Wert uns da über viele Jahre vermutlich, zumindest was die Zielwertbetrachtung angeht, in die Irre geführt hat. Das heißt, wir müssen einfach von neuen Antidiabetika verlangen, dass wir, um überhaupt einen Zusatznutzen beurteilen zu können, der sich durchaus auch über eine geringere Rate an Nebenwirkungen einstellen kann – dem möchte ich überhaupt nicht widersprechen –, zunächst einmal à la longue den zusätzlichen Nutzen für den Patienten oder für den Patienten am Ende des Tages, wie ein guter amerikanischer Freund von mir sagt, feststellen. Das kennen wir bei dieser Substanz und dieser Substanzgruppe. Aber wir reden heute über eine Substanz tatsächlich nicht. Deshalb finde ich es einfach müßig, tatsächlich über die Nebenwirkungen als einen Therapievorteil zu sprechen. Um die Diskussion vielleicht ein bisschen zu beschleunigen, würde ich gerne sagen: Wenn wir denn überhaupt in die Diskussion über diesen therapeutischen Vorteil, sprich: Gewichtszunahme oder geringere Gewichtszunahme und Hypoglykämien, eintreten, würde ich gern an Herrn Professor Müller übergeben, der, wenn das sozusagen anerkannt würde, noch einmal das quantitative Ausmaß bewerten kann. Dementsprechend haben wir hier mehrere Linien, wo wir sehr ernste Zweifel haben müssen, ob diese neue Substanzgruppe am Ende des Tages dem Patienten wirklich etwas nützt, und sie hat immer noch die Potenz, dem Patienten am Ende des Tages sogar zu schaden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, dann übergebe ich das Wort an Sie. Sie hatten, wenn ich richtig informiert bin, einen relativ großen Vortrag drüben beim Pharmakologieseminar gehalten, in dem Sie sich auch mit Gliptin im Allgemeinen beschäftigt hatten. Bitte schön, Herr Müller.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): Wenn man die Nebenwirkungen betrachtet, sind es zwei, die übrig bleiben, die für die Patienten wichtig sein könnten. Das ist einmal das Problem Gewicht. Das hat uns auch bei der Arbeit mit der Nationalen Versorgungs-Leitlinie viel Zeit gekostet, weil es bei unterschiedlichen Medikamenten kleine Vorteile in Richtung Gewichtsabnahme oder weniger Gewichtszunahme gibt. Man muss sich, um da nicht die Orientierung zu verlieren, einfach dazu positionieren: Was ist denn für die Patienten relevant? Was ist eine relevante Gewichtsveränderung? Da gibt es ein recht kluges Statement von den amerikanischen Adipositasforschern, das kürzlich publiziert worden ist. Man sagt, Gewichtsveränderungen, die weniger als 3 Prozent des Körpergewichts betragen, sind klinisch nicht relevant. Wenn man jetzt über verschiedene Diabetesmedikamente spricht, dann handelt es sich um eine Gewichtsveränderung unter dieser Grenze, sodass wir da auch über Dinge sprechen, die sicherlich nicht patientenrelevant sind. Was patientenrelevant ist, das wäre die Frage der Unterzuckerung. Letztlich muss man da, um konkret zu werden, wissen, wie viele Ereignisse pro Patient oder auf 100 Patienten pro Jahr auftreten. Das lässt sich so aus den Daten nicht ablesen, weil immer angegeben ist, wie viel Prozent der behandelten Patienten mit dieser oder jener Therapie eben eine Unterzuckerung haben. Das kann eine oder auch mehrere Unterzuckerungen sein. Ich vermute, aus den Daten kann man indirekt ableiten, auch aus dem, was Professor Gallwitz zu Linagliptin publiziert hat, dass es sich wahrscheinlich um ein bis zwei Unterzuckerungen pro Patient und Jahr handelt. Das ist ein Gemisch aus überwiegend nicht schweren Ereignissen, bestätigten und unbestätigten, und auch schweren Ereignissen. Das wird nicht immer getrennt. Auch beim Saxagliptin konnte ich keine separate Darstellung finden. Die Frage ist - die ist überhaupt noch nicht diskutiert worden -: Was betrachten wir bei den Unterzuckerungen als relevant? Sicherlich, jede schwere Unterzuckerung ist ein wirklich bedrohliches Ereignis, es ist relevant. Bei den nicht schweren Unterzuckerungen – das dürfte den überwiegenden Teil betreffen – gibt es kein Agreement, dass man sagt: eine pro Quartal, eine pro halbes Jahr, eine nicht schwere Unterzuckerung pro Jahr. Diese Frage müsste, glaube ich, auch angegangen werden, dass man sieht: Wie wichtig ist der Unterschied zwischen zwei verschiedenen Therapien? – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Müller. – Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn es für Sie in Ordnung wäre, würde ich jetzt zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unserer grundlegenden Zusammenfassung

noch einmal schildern, denn es kommen auch Punkte darin vor, die Herr Professor Müller gerade aufgegriffen hat, und zwar hinsichtlich Gewicht und Hypoglykämie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, machen Sie.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im Lichte des neuen Studienmaterials eine Korrektur des von uns proklamierten Zusatznutzens vorgenommen. Warum ist das so? Deswegen nur ganz kurz in zwei Sätzen die Ergebnisse der neuen Studie, die wir eingereicht haben. Die ist in der Stellungnahme auch hinlänglich beschrieben worden. Die liegt natürlich nicht allen vor. Das liegt in der Natur der Sache. Das primäre Zielkriterium der Studie war, die Überlegenheit der Fixkombination Saxagliptin/Metformin in der HbA1c-Ziel-Erreichung von weniger als 7 Prozent ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid und Metformin in der Gesamtpopulation nachzuweisen. Der Unterschied hinsichtlich dieses Zielkriteriums war nicht signifikant. Bei der à priori geplanten Subgruppenanalyse nach Alter wurde jedoch festgestellt, dass Patienten mit einem Alter von 75 und mehr Jahren eine deutlich stärkere HbA1c-Senkung unter Sulfonylharnstoffen hatten als Patienten, die jünger waren als 75 Jahre, sodass diesen Ergebnissen im Rahmen des Studienprotokolls weiter nachgegangen wurde.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich ableiten, dass bei Patienten, die jünger als 75 Jahre sind, bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung signifikant weniger Hypoglykämien auftraten und dass diese auch nicht an Gewicht zunahmen. Zu den Fragen, wie relevant welche Gewichtserhöhung ist, komme ich gleich noch einmal. In der Subgruppe der Betagteren, also der über 75 Jahre alten Patienten, senkte Glimepirid und Metformin signifikant stärker den HbA1c-Wert, sodass damit die Unterschiede in der Rate der Hypoglykämien zumindest erklärbar erscheinen. Der Vorteil von Saxagliptin und Metformin in der Vermeidung einer Gewichtszunahme war jedoch auch in dieser Gruppe statistisch signifikant.

Die Details zur Studie und der Studienbericht liegen Ihnen vor. Zusätzlich haben wir die verfügbaren Studien, also Glipizid plus Glimepirid, für die unter 75-Jährigen gepoolt und haben dann auf Basis der insgesamt verfügbaren Ergebnisse aus zwei Studien gesagt, dass in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Studien im Anwendungsgebiet der Kombi mit Metformin sich unseres Erachtens ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen der Fixkombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten unter 75 Jahren ergibt. Beim Ausmaß des Zusatznutzens haben wir auf die vom IQWiG im Rahmen der Ticagrelor-Bewertung vorgestellte Klassifikation zurückgegriffen. Wir sehen einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Metformin plus Saxagliptin gegenüber Metformin plus SU für Patienten, die 75 Jahre und älter sind. Insofern haben wir da eine Herabstufung des von uns proklamierten Zusatznutzens im Vergleich zum ursprünglich eingereichten Dossier vorgenommen.

Die Grundlage des Zusatznutzens im Vergleich zu SU beruht grundsätzlich auch auf unterschiedlichen Wirkmechanismen von Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren. Dieser ganz kurze Ausflug sei gestattet, und er ist auch für die Bewertung relativ relevant. Er hat zumindest aus unserer Sicht in den bisherigen Verfahrensverläufen nicht den ausreichenden Raum bekommen.

Es ist so, dass Sulfonylharnstoffe die Kaliumkanäle der insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse blockieren. Dadurch wird Insulin permanent freigesetzt und ist ständig in der Blutbahn verfügbar, egal ob dieses benötigt wird oder nicht. Ein Kollege hat mir das einmal mit dem Bild eines Staudamms erklärt. Wenn Sie ein Feld wässern wollen, öffnen Sie nicht zwangsläufig alle Schleusen dieses Staudamms, aber das passiert bei den Sulfonylharnstoffen. Das führt dazu, dass beim Patienten in der Situation, in der er nicht ausreichend gegessen oder sich körperlich besonders betätigt hat, der Blutzucker stark oder zu stark absinken kann und Hypoglykämien verursacht werden können. Das sehen Sie auch in der Fachinformation; in ihr wird explizit darauf hingewiesen. Das ist allgemein bekannt und eine häufig auftretende Nebenwirkung der SU. Die galt es bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe zu vermeiden. Das ist mit einem DPP-4-Hemmer wie dem Saxagliptin auch durchaus gelungen, denn die Insulinsekretion wird nur in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme gefördert. Dadurch wird sichergestellt, dass Insulin vermehrt im Blut nur zu dem Zeitpunkt vorliegt, zu dem es auch wirklich gebraucht wird. Dadurch ist faktisch, so haben mir das die Kollegen erklärt, die physiologische Situation wiederhergestellt.

Es ist damit ein Irrglaube, anzunehmen, dass DPP-4-Inhibitoren aufgrund einer vergleichsweise schwächeren Wirkung in der Blutzuckersenkung keine Hypoglykämien verursachen. Sie haben vielmehr eine Art nahrungsabhängigen Sicherheitsmechanismus eingebaut, der auf die Insulinspiegel einwirkt. Vor dem Hintergrund der Linagliptin-Diskussion haben wir uns noch einmal auf der Basis der Hypothese, die ich gerade vorgestellt habe, angeschaut, wann genau im Therapieverlauf Hypoglykämien in der Vergleichsstudie mit Glipizid aufgetreten sind. Hier haben wir festgestellt, dass diese nicht nur zu den Zeiträumen aufgetreten sind, in denen der Sulfonylharnstoff etwas besser den HbA1c-Wert gesenkt hat als Saxagliptin, sondern auch in dem Zeitraum vergleichbarer HbA1c-Werte. Auch das war eine Diskussion, die wir verfolgt haben. Eine vermutete stärkere Wirkung des SU auf den Blutzucker kann also das Auftreten von Hypoglykämien alleine nicht erklären. Das funktioniert eher über den Wirkmechanismus. Wir haben, glaube ich, mit den vorgelegten Daten den Nachweis erbracht, dass man mit Saxagliptin und Metformin den Blutzucker suffizient senken kann, ohne in das Hypoglykämierisiko hineinzukommen.

Deswegen noch einmal die drei, vier wesentlichen Ergebnisse der Verlaufsanalysen. Nach unseren Datenanalysen ist es unseres Erachtens unstrittig, dass 60 Prozent der beobachteten Hypoglykämien definitiv auf unterschiedliche Substanzklassen oder Substanzeffekte und eben nicht alleine auf eine möglicherweise schwächere Blutzuckersenkung durch das Saxagliptin zurückzuführen sind. Wir haben dann noch einmal geschaut, wann die Hypoglykämien aufgetreten sind. Das passierte bereits in den ersten drei Wochen, also als sämtliche Patienten noch die Startdosis Glipizid hatten und noch nicht auftitriert wurden. Da hatten bereits 50 Prozent aller im Studienverlauf von einer Hypoglykämie betroffenen Glipizid-Patienten eine Hypoglykämie. Wenn es auf der Startdosis in den ersten drei Wochen passiert, kann es eben nicht titrationsabhängig sein. Das lässt sich dadurch, denke ich, ausschließen.

Dann haben wir uns noch Patienten angeschaut, die auf der Startdosis nicht weiter auftitriert wurden und diese im Studienverlauf stabil hatten. Dort traten ebenfalls signifikant mehr bestätigte Hypoglykämien unter Glipizid oder Glimepirid als unter Saxagliptin auf. Hier bildet die Gruppe der 75-Jährigen die Ausnahme. Hier war unsere Therapie nur numerisch besser.

Dann haben wir uns noch gefragt: Ist die Tiefe des Zielwertes für Hypoglykämien relevant? Da haben wir uns angeschaut, dass vergleichsweise schlechter eingestellte Patienten, also solche, die einen HbA1c-Wert größer als 7 Prozent zur Woche 52 hatten, unter SU ebenfalls signifikant häufiger ein hypoglykämisches Ereignis als unter Saxagliptin hatten. Damit können wir aus unserer Sicht ausschließen, dass allein das Ausmaß der blutzuckersenkenden Wirkung das Auftreten von Hypoglykämien bedingt. Dass eine adäquate Blutzuckersenkung erzielt werden kann, ohne Hypoglykämien vermehrt zu verursachen, wurde schon mit Metformin bewiesen, einer Substanz, die in ihrem Wirkmechanismus auch keine erhöhte Gefahr für Hypoglykämien in sich trägt.

Wir kommen noch einmal zu der Frage der Ausprägung der Hypoglykämien. Die Kriterien für die Definition einer bestätigten Hypoglykämie, die wir in unserer Stellungnahme angeführt haben, sind in den hier ausgewiesenen Daten ein Blutzuckerwert < 50 mg/dl und im Übrigen damit strikter als die Vorgaben der EMA, die das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker < 70 mg/dl erfordert. Diese letztgenannten EMA-Kriterien werden auch vom G-BA selbst als relevante Klassifikationen einer Hypoglykämie in Diabetesstudien im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden gefordert. Daher würden beim Anlegen der vom G-BA selbst benannten nicht ganz so strengen Schwelle mutmaßlich die Vorteile des Saxagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der Kombination von SU und Metformin auf der Hypoglykämieseite noch prominenter hervorstechen.

Der durch die angeführten Studien belegte Zusatznutzen des Einsatzes von Saxagliptin gegenüber SU besteht primär in der Vermeidung von Hypoglykämien, die potenziell lebensbedrohlich sein können. Deswegen sieht auch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, hier eben Vermeidung von Hypoglykämien durch SU, einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist das Themenfeld "Auswirkungen auf das Gewicht". Eine weitere Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe ist ausweislich der Fachinformation - ich habe eben noch einmal in die von Glimepirid hineingeschaut -, dass in mehr als 10 Prozent der mit SU behandelten Patienten eine Gewichtszunahme durch die permanente Insulinausschüttung erfolgt. Die Patienten essen auf der einen Seite gegen die Hypoglykämien und nehmen so mehr Kalorien zu sich als notwendig, auf der anderen Seite führt das ausgeschüttete Insulin zu einem weiteren Fettgewebsaufbau unter Einlagerung der Glucose in die Fettzellen. Wir haben uns deswegen – auch bei der Frage, wie relevant denn der 3-Kilo-Unterschied ist, den wir gezeigt haben; 2,9 kg, also ungefähr 3 kg Unterschied in den beiden Studien – auch noch einmal geschaut, wie viele Patienten denn mehr als 7 Prozent des Körpergewichts zunehmen. Das liegt über den von Herrn Professor Müller eben genannten 3 Prozent. Auch da sehen wir einen signifikanten Vorteil von Saxagliptin gegenüber den Sulfonylharnstoffen. Also, wir haben uns schon die Frage gestellt: Wie relevant ist denn die Gewichtsveränderung, die wir sehen? Wir sehen bei einem Teil der Patienten eben, dass er über 7 Prozent liegt und dass wir da einen signifikanten Vorteil zeigen können. Von daher könnte man an dieser Stelle sicher auch von einer klinischen Relevanz sprechen.

Wie gesagt, die DPP-4-Inhibitoren zeigen die Nebenwirkung nicht, wie sie die SU zeigen. Das sieht man auch in den entsprechenden Leitlinien der AkdÄ. Es ist auch so, dass beim Typ-2-Diabetes ein wichtiges Therapieziel die Vermeidung von Gewichtszunahme oder die Gewichtsabnahme ist. Auch da sieht die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in der

relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen. Also, wir haben bessere Daten, bei denen mehr als 7 Prozent, auch absolut, zunehmen, ein Unterschied von 3 kg. Da sieht die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung einen möglichen Zusatznutzen. Auch das IQWiG hat in früheren Nutzenbewertungen für UAW, also unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt verwendet.

Wir haben – dies soll den Teil Gewicht und Hypoglykämien abschließen – eine systematische Literaturrecherche zu der Frage der Patientenpräferenz und der Patientenrelevanz von Gewichtsveränderungen bei Diabetespatienten durchgeführt. Auch hier sieht man, dass für Patienten die Frage der Gewichtsentwicklung eine wesentliche Rolle dafür spielt, wie sie sich mit ihrer Diabetes-Therapie fühlen, um diesen Begriff von eben noch einmal zu verwenden.

Ich habe als letzten Punkt – dies ist in der schriftlichen Stellungnahme nicht vorgesehen – nach Studium der Fachinformationen einen weiteren Punkt, der, glaube ich, nicht unter den Tisch fallen darf. Uns ist in dem vorläufigen Bericht des IQWiG gesagt worden: Na ja, ihr behauptet, es gibt eine Gruppe von Patienten, die Metformin und SU nicht vertragen, aber ihr sagt nicht, welche das sind, und ihr stellt es auch in den Studien nicht dar. - Das hat mich ein bisschen an die Diskussion des Erstverfahrens erinnert, wo wir beim Ticagrelor einen Vergleich mit Prasugrel hatten. Da gab es eine Patientengruppe, die aufgrund ihres Alters oder bestimmter anamnestischer Vorbedingungen nicht mit Prasugrel behandelt werden sollte. Da hat dieses Gremium einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen, weil das Ticagrelor dort einsetzbar war. Wenn ich in die Fachinformation der SU schaue - jetzt kommt der Analogschluss –, dann sehe ich unter "Warnhinweisen" schon, dass Personen, die Kraftfahrzeuge führen, Maschinen bedienen, aufgeführt werden und von erheblichen Gefahren ausgegangen wird. Wenn Sie die Fachinformation von Saxagliptin/Metformin danebenlegen, so heißt es bei uns sinngemäß: ein zu vernachlässigender Effekt auf das Führen von Kraftfahrzeugen und Maschinen. Es gibt also irgendeine Gruppe von Patienten, die möglicherweise auch in ihrem beruflichen Alltag bestimmten Risiken ausgesetzt ist, wenn sie SU nehmen und eine Hypoglykämie erleiden. Dass wir die Anzahl dieser Personen nicht quantifizieren können, heißt nicht, dass das Produkt nicht eingesetzt werden kann, welches wir anbieten, oder dass es keinen Zusatznutzen gäbe. Ich glaube, auch hier ist die Frage wichtig: Was passiert dann, wenn man Metformin und SU bei diesem Personenkreis nicht einsetzen sollte? Wir reden hier über eine vergleichende Nutzenbewertung von Metformin und SU gegenüber Metformin und Saxagliptin. Da gibt es einen Platz, an dem wir ohne diese Warnhinweise eingesetzt werden können. - Dies vielleicht als Abschluss zur Frage Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Wir haben ein paar Argumente noch zur Frage Kombinationstherapie mit Insulin. Aber thematisch wäre es gut, hier zu unterbrechen, denn ich vermute, es kommen einige Fragen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Runge. – Wir haben mehrere Wortmeldungen. Zunächst Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich würde gern noch kurz bei den Hypoglykämien bleiben, zu denen jetzt schon viel gesagt worden ist, und nur zwei Hauptpunkte bringen. Zu den schweren Hypoglykämien möchte ich auf unsere Stellungnahme hinweisen, in der wir die Arbeit von Herrn Holstein zitiert haben, die ganz klar gezeigt hat, dass in den letzten zehn Jahren

die Zahl der Krankenhausaufnahmen bezüglich schwerer Hypoglykämien zugenommen haben. Zu den leichten Hypoglykämien möchte ich nur den vielleicht nicht ganz wissenschaftlichen Kommentar geben, der aber für mich als Arzt wichtig ist, dass Patienten, die Hypoglykämien, auch leichte Hypoglykämien haben, häufig ihre Medikamente nicht mehr einnehmen. Als letzten kurzen Punkt: In der UKPDS waren die Patienten, die mit Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie in Kombination behandelt waren, auch die Patienten, die eine erhöhte Mortalität aufgewiesen haben. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann Herr Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Vielen Dank. – Ich möchte darauf hinwiesen, dass ich doch wahrnehme, dass in Deutschland eine große Einigkeit besteht, dass wir Alternativen zu den Sulfonylharnstoffen benötigen. In der kürzlich verabschiedeten und publizierten *Nationalen Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes* – Kollege Müller, Sie waren an der Fassung und an der Verabschiedung maßgeblich beteiligt – wird auf die Problematik der Sulfonylharnstoffe dezidiert hingewiesen. Es heißt dort wörtlich:

Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen.

Dies als klinischen Hinweis. Ich glaube, wir liegen in der Sicht auf die Sulfonylharnstoffe gar nicht so weit auseinander – da sehen wir eben die DPP-4-Hemmer als wichtige Alternative –, dass wir nach neuen Wegen suchen müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Pahor, bitte.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich wollte auf die Frage von vorhin zurückkommen, wir würden die Inzidenzrate nicht kennen. Wir haben sie berechnet. Für die Studie mit Glipizid beträgt sie 13,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre und mit Glimepirid 29,7. Zusätzlich möchte ich bemerken, dass die Annahme, dass die Patienten unter SU eine Art Gewöhnung an SU und Sulfonylharnstoffen hätten und deswegen im Verlauf der Therapie keine Hypoglykämien mehr auftreten würden, nicht richtig ist. Was vielmehr mit Dauertherapie der Sulfonylharnstoffe passiert, ist, dass der Pancreas regelrecht überfordert wird, es zu einem Sekundärversagen kommt und deswegen die Patienten eigentlich in eine Insulinpflichtigkeit getrieben werden. Natürlich haben wir dann auch keine Hypoglykämien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pahor. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich hätte eine Frage zur Gewichtszunahme beziehungsweise -abnahme und zur klinischen Relevanz der 2,9 kg. Haben Sie es auch anhand des BMI ausgewertet? Sie haben, glaube ich, die BMI-Werte eingeschlossen. Eine Frage noch zur Lebensqualität. Da haben Sie, glaube ich, Daten nicht erhoben. Es ist die Frage, ob sich diese Aspekte dann auch in der Lebensqualität hätten abbilden können. Ich bitte Sie um eine kurze Einschätzung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sofort darauf, bitte. Wer antwortet? - Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers): Zum Aspekt der Lebensqualität würde gerne ich antworten. Wir haben in der Tat in den vorgelegten Studien die Lebensqualität nicht erhoben. Deswegen können wir jetzt eigentlich nur spekulieren, wie sich das auf die Lebensqualität der Patienten in diesem Rahmen tatsächlich ausgewirkt hat. Deswegen können wir dazu leider keine Angaben machen. Was wir aber sagen können, ist, dass wir eine sehr große Outcome-Studie – das haben wir in unserer Stellungnahme niedergelegt – fertig abgeschlossen haben. Die wird bald berichtet. In dieser Outcome-Studie – SAVOR-Studie wird sie genannt – mit über 16.000 Patienten haben wir in der Tat eine Lebensqualitätsmessung vorgenommen. Ihre Frage würde ich leider erst dann beantworten können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Reicht das, Frau Teupen?

Herr Dr. Holler (AstraZeneca): Kann ich an die Gewichtsfrage anschließen?

Herr Hecken (Vorsitzender): BMI.

Herr Dr. Holler (AstraZeneca): Ich kann noch kurz etwas zum Thema Gewicht sagen, das wir auch in den Studien entsprechend gemessen haben. Was hier, glaube ich, klar herauskommen muss, ist die direkte Patientenrelevanz des Parameters Gewicht. Das ist in verschiedenen Patientenpräferenzuntersuchungen untersucht worden. Dort hat sich herausgestellt, dass es eine sehr starke Präferenz der Patienten weg von einer therapiebedingten Gewichtszunahme gibt; das ist der erste Punkt. Warum ist diese Präferenz so hoch? Natürlich weil es ein patientenrelevanter Parameter ist. Dort werden – ohne in die Details gehen zu wollen – Gewichtsunterschiede um die 3 kg schon als durchaus relevant angesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Das entspricht dem, was Herr Runge eben gesagt hat, widerspricht dem, was Herr Müller eben gesagt hat, jedenfalls aus klinischer Sicht, der gesagt hat, alles, was sich bis 3 kg abspielt, ist möglicherweise nicht hübsch für den Patienten, aber klinisch nicht relevant. Sie hatten eben zwischen den Gruppen mit 3 kg und mit 7 kg unterschieden. – Aber wir arbeiten jetzt einmal die Wortmeldeliste ab. – 3 Prozent, ja klar. Wobei 3 Prozent und 3 kg beim Durchschnittserwachsenen ziemlich identisch sind.

(Heiterkeit)

Herr Professor Müller, Sie wollen jetzt sicherlich unterstreichen, was Herr Professor Schnell eben gesagt hat, dass Sie sich in großer fachlicher Einigkeit befinden. Er hat Sie eben für das vereinnahmt, was in den entsprechenden Leitlinien fundamentiert und festgelegt worden ist. Bitte schön, ich gebe Ihnen gerne die Gelegenheit, Ihr unterstützendes Votum abzugeben.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): Danke. – Eigentlich hatte ich eine Frage an Herrn Runge, aber zuerst der Kommentar zu Herrn Schnell. Wir kennen beide die Unterschiede. Was Herr Schnell eben zitiert hat, ist ein Statement der Deutschen Diabetes Gesellschaft, deren Mitglied auch ich bin. Den Teil Niereninsuffizienz trage ich durchaus mit, aber den übrigen Teil trage ich als Vertreter der Arzneimittelkommission nicht mit. Auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin tut das nicht. Wir dürfen nicht vergessen, Glibenclamid ist ein Medikament, bei dem wir die Endpunktverbesserung kennen; die ist zwar gering, aber sie ist vorhanden. Die Gewichtszunahme – das kann man im *Lancet* nachlesen – ist mit 1,7

kg in zehn Jahren geringer als bei Placebo. Das ist ein klinisch nicht relevanter Punkt. So viel zur Leitlinie.

Jetzt aber meine Frage an Herrn Runge. Sie haben ausführlich gesagt, Sie haben zusätzliche Auswertungen, Informationen, aber ich vermisse immer noch die Antwort auf die wichtige Frage: Wie viele Ereignisse auf 100 Patienten pro Jahr?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das kann gerne Frau Pahor beantworten.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es waren in der Glimepirid-Studie 29,73.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): Auf 100 Patienten pro Jahr?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Genau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die Frage ist beantwortet, Herr Müller? – Dann haben wir als Nächstes Herrn Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich möchte abschließend etwas zum Körpergewicht als patientenrelevantem Endpunkt sagen. Wir sprechen hier von wissenschaftlicher Evidenz. Der Vollständigkeit halber möchte ich erwähnen, dass, wenn man in die einschlägige Literatur schaut, man nachweislich findet, dass ein hohes Körpergewicht mit einer höheren Gesamtmortalität verbunden ist. Dazu gibt es einschlägige Studien. Ich möchte jetzt noch erwähnen, dass das IQWiG in seiner Argumentation auf eine Studie verweist - Carnethon et al., JAMA 2012 -, in der darauf hingewiesen wird, dass normalgewichtige Typ-2-Diabetiker ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einem höheren Körpergewicht haben. Ich glaube, das kann man so nicht stehen lassen. Diese Studie wurde vielfach angezweifelt, diese Studie hat nicht das Risikoprofil der Patienten eingebunden, sie hat nicht die Begleitmedikation eingebunden. Wir alle wissen, dass die Begleiterkrankung und auch die Begleitmedikation signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität haben können. Von daher wäre das ein Punkt, den man richtigstellen sollte. Meine Frage an die AkdÄ sowie das IQWiG wäre: Wir haben gerade von einer Patientenrelevanz in Bezug auf das Körpergewicht gesprochen, 3 Prozent wurden genannt. Wäre das für Sie ein Wert, der akzeptabel ist, um Körpergewicht als patientenrelevanten Endpunkt zu akzeptieren?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, bitte. Wir machen hier kein wechselseitiges Fragespiel, sondern einen Diskurs, aber Sie können die Frage gern beantworten, wenn Sie es möchten.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): 3 Prozent für die Gesamtgruppe, aber eben nicht einzeln für Untergruppen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einige Teilnehmer einer der letzten Sitzungen haben mir vorgeworfen, dass ich mit meinen Zitaten in der Geschichte ein bisschen zu weit zurückgegangen bin, als ich auf die Sophisten verwiesen habe. Das mache ich heute ein bisschen kurzfristiger. Ich gehe einmal kurz auf ein anderes Medikament, eine andere Medikamenten-

gruppe ein. Dies ist nicht Thema der Anhörung, aber ich finde, es ist für die Entscheidung trotzdem zielführend. Ich rede über die Glitazone. Ich zitiere aus dem Jahre 2003:

In jüngeren Studien hat der Insulinsensitizer auch kardioprotektive Wirkungen gezeigt. Hierzu zählen die Reduzierung des Triglycerid-Spiegels, der freien Fettsäuren ...

Und und und. Ich kürze es ein bisschen ab. Also sehr viele Argumente für den klinischen Nutzen und dann 2003 zugelassen sogar auch in der Monotherapie, in der Fachwelt gefeiert:

Schlagendes Argument pro Pioglitazon ist darüber hinaus sein positiver Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, durch den er sich deutlich von allen anderen oralen Antidiabetika abhebt.

Na ja, dann kam es 2005 zu einer Studie, die nannte sich PROactiv. Auch die möchte ich nicht in allen Einzelpunkten wiedergeben. Wir wissen alle, dass der primäre Endpunkt vielleicht tendenziell, aber sicherlich nicht signifikant eine Verbesserung des patientenrelevanten Outcomes zeigte, was dann auch im Jahre 2008 zu einer IQWiG-Nutzenbewertung führte, wobei entsprechend hinterfragt wurde: Na ja, wir haben tatsächlich ein paar zarte Hinweise auf einen kleinen Nutzen bei Pioglitazon, aber wir sehen auch ernste Risiken insbesondere kardiovaskulärer Art, Frakturrisiko durch Osteoporose bei Frauen, alles ein bisschen eigenartige Sachen. Das hat dann den G-BA dazu gebracht – vermutlich hier in diesem Raum entschieden worden –, dass man tatsächlich die Erstattungsfähigkeit einschränken sollte.

Dann darf ich die Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetes.de zitieren. Sie fordern deshalb, dass Patienten weiterhin auf Kassenrezept von den genannten Glitazonen profitieren können. Wir sind im Jahre 2009. Die Vertreter erinnern sich vielleicht daran.

Dann ist 2010 und 2011 das passiert, was Sie alle kennen, dass Rosiglitazon ganz aus dem Markt gegangen ist, Pioglitazon aus der Erstattungsfähigkeit genommen wurde.

Es geht ein bisschen weiter. 2011, ein Rote-Hand-Brief der Herstellerfirma, erhöhte Inzidenz von Blasenkarzinom unter der Einnahme von pioglitazonhaltigen Arzneimitteln, führte in Frankreich im Übrigen zur kompletten Marktrücknahme beziehungsweise Marktverbot. Das ist die Situation heute.

Dementsprechend noch einmal meine Botschaft bitte schön an diese Runde: Wir diskutieren über Unterschiede in den Nebenwirkungen einer Substanz, von der wir die Hauptwirkung, die wir uns wünschen, sprich: Vermeidung, Verringerung kardiovaskulärer, mikrovaskulärer Ereignisse, nicht kennen.

Um dem noch etwas draufzusetzen: Ich sage immer, hier wird immer gern ein bisschen mit dem Leichentuch gewedelt, was die Sulfonylharnstoffe angeht. Wenn man sich die Studie, die auch von Herrn Gallwitz zitiert wurde, von Holstein et al., anschaut – man muss es ein bisschen einschränken, es ist eine relativ kleine Untersuchung, es ist eine retrospektive epidemiologische Untersuchung; ich lasse sie gerne hier auf dem Tisch liegen und stelle sie zur Verfügung –, dann sieht man in der Tat eine Zunahme von Hypoglykämien in den beiden verglichenen Zeiträumen. Das war Ende der 90er- und Ende der 2010er-Jahre, also von 1997 bis 2000 und 2007 bis 2010. Was man daran aber nicht sieht – damit ist das Argument widerlegt –, ist, dass das auf die Sulfonylharnstoffe zurückzuführen sei, denn die Gruppen, bei denen getestet wurde, wie viel Zunahme an Hypoglykämien zustande gekommen waren, waren vor allem auf die Insulintherapien zurückzuführen. Denn was nicht signifikant anstieg,

war die Verwendung von Sulfonylharnstoffen, allenfalls in der Kombination mit Insulin. Von daher kann man ganz klar sagen: Was diese Patienten in die Hypoglykämie getrieben hat, war keineswegs die Zunahme an Sulfonylharnstoffen, sondern allenfalls eine etwas zu stringente Definition der HbA1c-Zielwerte, nämlich 6,5. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. Ohne despektierlich sein zu wollen, Sie haben dieses Mal die Sophisten ausgelassen, dafür aber den Mittelteil etwas ausführlicher gestaltet als bei der Anhörung zum Linagliptin. Insofern war es eine Schwerpunktverlagerung, aber keine Verkürzung des Vortrags. – Frau Nahnhauer.

**Frau Dr. Nahnhauer:** Ich habe eine Frage. Ich glaube, Herr Gallwitz hat ausgeführt, dass die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämien steigt. Das verwundert etwas vor dem Hintergrund, dass wir schon lange mit Sitagliptin etwas am Markt haben, was der gleichen Substanzklasse angehört, Exenatide usw. usw. Wieso steigt die Zahl der Hypoglykämien, wobei wir doch vermutlich immer bessere Produkte im Markt haben, die das verhindern sollen? Dies wäre meine erste Frage.

Meine zweite Frage ist eigentlich keine Frage, sondern eine Anmerkung zu Herrn Runge. Sie haben sehr breit die Auswirkungen auf die Bedienung von Maschinen und die Fahrtüchtigkeit diskutiert. Dann bitte auch ganz. Auch für Ihr Produkt wird darauf hingewiesen, dass es Schwindel gibt und dass man bei Kombinationen vor Hypoglykämien warnt. Schwindel finde ich im Auto auch nicht besonders prickelnd.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei jeder für sich definiert, was prickelnd ist. Danke schön, Frau Nahnhauer. – Wer beantwortet die Frage, wieso es mehr Krankenhauseinweisungen gibt? Es ist zunächst einmal ein Faktum, aber es ist in der Tat so: Wir sprechen hier nicht über die Neueinführung eines Wirkstoffs, vielmehr haben wir im Bestandsmarkt verschiedene ähnliche Wirkstoffe, die wir im Rahmen des Bestandsmarktaufrufs haben. Wenn jetzt die segensreichen Wirkungen eintreten, die beschrieben worden sind, dann ist das schon eine Frage, der man sich zuwenden muss.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Direkt dazu. Ich habe jetzt einfach nur die Studie von Holstein zitiert, in der zwei unterschiedliche Zeiträume retrospektiv untersucht werden. Das waren vor allem die Zeiträume vor der Einführung der inkretinbasierten Therapien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt gehen wir weiter. Frau Schwabe. Dann würde ich einen Cut machen, sonst sitzen wir um vier Uhr noch hier.

Frau Dr. Schwabe: Mich interessiert etwas, was ich in dem Dossier von Ihnen nicht gefunden habe, und zwar haben Sie selbst auf die EMA-Guideline hingewiesen, in der die Hypoglykämien angegeben werden, die man in Studien berichten sollte. Mir fehlen da die schwerwiegenden Hypoglykämien, also die, die wirklich neurologische Symptome machen. Sind die gar nicht aufgetreten, muss ich das daraus schließen, dass sie nicht angegeben sind?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht es? – Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es sind ganz wenige Fälle aufgetreten. Da gibt es überhaupt keinen Unterschied.

**Frau Dr. Schwabe:** Also kann ich festhalten: Bei schwerwiegenden Hypoglykämien gibt es keinen Unterschied in den Behandlungsgruppen?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die sind selten.

Frau Dr. Schwabe: Gut, danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Krekler, bitte, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers): Ich möchte einen Punkt machen bezüglich der Datenlage zu Sulfonylharnstoffen. Es geht 50 Jahre zurück mit der UKPD-Studie, der UK Prospective Diabetes Study in den USA. Seit dieser Zeit gibt es Diskussionen zur Kardiotoxizität von Sulfonylharnstoffen. Ich spreche das deswegen an, weil wir in der Diabetologie in der Therapie, insbesondere in der oralen Therapie, nach wie vor Unsicherheiten haben und keine wirklich belegte Evidenz, dass Sulfonylharnstoffe keine Kardiotoxizität haben. Ich spreche das deswegen an, weil es im letzten Jahr im Journal Annals of Internal Medicine eine große observational study gab, die gezeigt hat, dass Metformin von den Outcomes bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wesentlich besser abschneidet als Sulfonylharnstoff. Daraufhin ist ein Editorial von Herrn Nissen erschienen, der eine prospektive Studie zu Sulfonylharnstoffen bezüglich kardiovaskulärem Outcome fordert. Es ist eine ganz klare Forderung, die hier gestellt wird. Unsere Unternehmen, Bristol-Myers und AstraZeneca, haben eine große Outcome-Studie aufgelegt, die jetzt im Sommer abgeschlossen sein wird und genau diesen Beleg erbringen wird bezüglich kardiovaskulärer Sicherheit und bezüglich möglichem kardiovaskulärem Benefit. Das ist für Sulfonylharnstoffe 50 Jahre, nachdem die UKPD-Studie aufgelegt worden ist, nicht beantwortet. Ich möchte das in diesem Gremium nur einmal klarmachen. Es geht nicht nur um Glitazone, die uns in diesem Verfahren, denke ich, nicht unbedingt weiterbringen, sondern es geht auch um die Sulfonylharnstoffe. Das einzig Belastbare ist der Abgleich der Hypoglykämie zwischen Sulfonylharnstoffen und den DPP-4-Inhibitoren; er ist schon relevant. Dieser Wirkmechanismus ist im Grunde genommen erklärt worden. Die Kardiotoxizität wird in dem Zusammenhang mit Hypoglykämien diskutiert. Das ist aus meiner Sicht ein sehr relevanter Punkt, der nicht damit beantwortet wird, indem man keine Studien zu Sulfonylharnstoffen vorlegt, die entsprechend klarlegen, dass die kardiovaskuläre Sicherheit gegeben ist. In Anbetracht der großen Anzahl der Patienten, die wir mit Sulfonylharnstoffen in Deutschland behandeln, denke ich, ist es schon wichtig, dass hier Zeichen gesetzt werden und solche Studien in Angriff genommen werden, um bei dem Medikament, das am breitesten angewandt wird, wirklich Klarheit zu haben. Ich kann Ihnen gerne das Editorial von Nissen geben. Es ist eigentlich sehr interessant zu lesen, weil es 50 Jahre Diabetologie zusammenfasst und was da bezüglich Outcome-Studien passiert ist, um den Beweis anzutreten, dass wir Patienten wirklich positiv im Outcome therapieren und keinen Schaden anrichten. - Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich will nur der guten Ordnung halber sagen, dass das, was Herr Professor Mühlbauer eben vom Ablauf geschildert hat, von ihm

selbstverständlich nicht so gemeint war, dass das eins zu eins auf die hier in Rede stehenden Wirkstoffe übertragen werden kann. Er hat nur darlegen können und darlegen wollen, wohin es führen kann, wenn man ohne Evidenz nur nach Bauchgefühl Entscheidungen trifft und dann langsam, aber sicher mit dem Seepferdchen auf der Badehose zurückrudert, bis dann am Ende Rote-Hand-Briefe geschrieben werden. Nur das war Sinn und Zweck dieser Aussage. Ich glaube, das ist in dieser Intention auch richtig. – Herr Runge, bitte.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielleicht um einige Stimmen aufzufangen. Frau Schwabe, Sie hatten nach den schwerwiegenden Hypoglykämien gefragt, wozu Sie auch die Antwort von Frau Pahor erhalten haben. Noch einmal der Hinweis: Bei den symptomatischen Hypoglykämien, die auch der G-BA für die Versorgungsstudien für die Glinide als relevant ansieht, sieht man den Unterschied zwischen unserer Fixkombination und der Kombination von Metformin und SU.

Frau Nahnhauer, Sie sagten, Sie müssten immer beides sagen. Da stimme ich Ihnen zu. Man kann auch nachlesen, was man gesagt hat. Ich bin mir sicher, dass ich eben auch darauf hingewiesen habe, dass wir auch Warnhinweise in der Sektion haben, die aber von den Zulassungsbehörden als nicht so relevant eingestuft werden. Es ist richtig, dass da auch das Thema Schwindel genannt wird. Aber wenn Sie es nebeneinanderlegen, dann sehen Sie schon, dass eine unterschiedliche Risikogewichtung stattfindet. Ich möchte es hier nicht unter den Teppich kehren, das ist nicht mein Ansinnen, und ich habe es eben auch genannt, ohne das Symptom zu nennen, um das es da geht.

Ich möchte gerne eine Schleife machen. Ich bin Ihnen dankbar für Ihre Ausführungen zu Glitazonen, weil wir immer wieder in Anhörungen mit anderen Wirkstoffen und Verfahren konfrontiert werden, bei denen ich immer Mühe habe, das zu übertragen. Sie haben es, glaube ich, eben ganz gut zusammengefasst, Herr Hecken.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** "Ganz gut" war zu schwach, Herr Runge. (Heiterkeit)

Geben Sie Gas, Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich würde diesen Bogen gerne noch einmal aufnehmen. Ich glaube, ein Learning aus den Glitazonen war das, was Zulassungsbehörden uns auferlegen. Da machen wir unsere Hausaufgaben, indem wir die großen Outcome-Studien durchführen und die in Kürze auch berichten werden. Ich möchte dies zum Anlass nehmen, einen kleinen Ausblick zu wagen. Es ist eine große Studie mit 16.500 Patienten, bei der wir uns anschauen, ob es einen Vorteil hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zur Standardtherapie gibt. Damit ist es die erste große Outcome-Studie in dieser Klasse, die im weiteren Jahresverlauf sukzessive bewertet werden wird. Die Ergebnisse werden im Spätsommer veröffentlicht werden. Wir machen hier also die Hausaufgaben hinsichtlich der Frage, wie es hinsichtlich des vaskulären Profils aussieht.

Dennoch möchte ich betonen, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch die vorgelegten Zulassungsstudien für Saxagliptin/Metformin bereits jetzt mit den Aspekten Hypoglykämievermeidung und Verhinderung der Gewichtszunahme laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung relevante Nutzenbelege vorliegen und der Verordnungsgeber

in seiner amtlichen Begründung zu der Rechtsverordnung sagt, dass für die erste Bewertung nach Markteinführung regelmäßig gefordert wird, nur die Zulassungsstudie einzureichen. Natürlich – das möchte ich gar nicht in Abrede stellen – würden wir uns alle wünschen, dass für die Ermittlung des Zusatznutzens Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ergebnissen so früh wie möglich vorlägen. Sie würden in einer Zusatznutzenbewertung vermutlich auch stärker gewichtet als andere Nutzenparameter. Hier stecken wir mitten im Dilemma der Frühbewertung. Aber solange und weil wir die kardiovaskulären Ergebnisse aufgrund einer Frühbewertung noch nicht kennen – nach meinem Wissensstand kennen wir das kardiovaskuläre Profil auch von Metformin und SU in Kombination nicht zweifelsfrei –, verlieren die belegten Nutzenparameter Hypoglykämie und Verhinderung der Gewichtszunahme doch nicht die Relevanz. Im Gegenteil, ich glaube, in einem frühen Zeitpunkt, in einer Frühbewertung, in der es Unsicherheiten gibt, ist das, was wir haben, das, auf was wir uns stützen müssen, wenngleich wir natürlich - da sind wir im Rahmen der Pharmakovigilanz als Hersteller aufgefordert - weitere Sicherheitsdaten in der Anwendung sammeln müssen. Ich glaube, es wäre wichtig, dies zu berücksichtigen für die Frage: Was haben wir aus früheren Verfahren eigentlich gelernt? Wie gesagt, im Spätsommer wird es bei uns so weit sein.

Vielleicht einmal so eingeworfen, weil es auch immer um die Frage geht, wie die Beschlussfassung aussieht: Ich habe in der amtlichen Begründung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gefunden, dass eine Befristung genau dann sinnvoll sein kann, wenn sich der medizinische Erkenntnisstand in absehbarer Zeit ändert. Wir als Unternehmen können nur in einem Jahresrhythmus neue Daten vorlegen. Ich glaube nach rechtlicher Prüfung, dass der G-BA durchaus auch unterjährig befristen könnte. Dies nur so als Idee für dieses Plenum. Man könnte argumentieren, es ist eine versorgungsrelevante Klasse. Wir sprechen von mehreren Hunderttausend Patienten. Es wird diese Daten im Spätsommer geben. Vielleicht ist das ein Punkt, über den es nachzudenken lohnt in der Frage, ob wir dem Produkt einen Zusatznutzen zusprechen, und wenn ja, ob er befristet ist.

Wir haben noch einen Teil zur Kombination mit Insulin. Da würde ich nur einfach kurz und knapp zusammenfassen – es war ein eigenes Modul –, dass wir natürlich auch da wieder gefangen sind. Wir haben die EMA-Kriterien erfüllt, vielleicht aber nicht die Kriterien der frühen Nutzenbewertung. Wir haben das ausführlich dargelegt.

Vielleicht noch zur vorläufigen IQWiG-Bewertung. Da wird suggeriert, dass in der von uns vorgelegten Studie eine Dosiseskalation bei Insulin im Vergleichsarm nicht erlaubt war. Das ist nicht der Fall. Es ist sehr wohl erlaubt worden. 20 Prozent Dosiserhöhung waren erlaubt, und nur 10 Prozent wurden ausgeschöpft. Man könnte also annehmen, dass dann auch kein weiterer Eskalationsbedarf bestanden haben könnte. Die Add-on-Therapie mit Saxagliptin führt eben in den ersten 24 Wochen, also in den ersten sechs Monaten, zu einer signifikanten Reduktion des Insulinbedarfs. Der ist sehr gering, gleichwohl haben wir in einer Beratung zur Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein anderes orales Antidiabetikum festgestellt, dass der G-BA uns dort sagt, dass Metformin wegen der – ich zitiere hier aus dem Schreiben vom 28. März 2012 vom G-BA an unser Haus – positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und der Verringerung des Insulinbedarfs beibehalten werden sollte. Da fragen wir uns natürlich: Wenn die Verringerung der Insulindosis durch Metformin als zweckmäßig und patientenrelevant eingestuft wird, so könnte man dies doch auch annehmen, wenn ein anderes Therapeutikum zusätzlich den Insulinbedarf senkt: denn es ist ja so,

dass auch eine Erhöhung der Insulindosis langfristig die Gefahr einer Insulinresistenz mit sich bringt. Aus den Daten wird auch da in Ergänzung zu Insulin klar, dass wir von einer Gewichtsneutralität ausgehen können. Obwohl wir den Blutzucker um weitere 0,73 Prozent zusätzlich reduzieren, führt dies nicht zu einer Gewichtszunahme und auch nicht zu einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos. – Dies vielleicht noch abschließend zu dem Modul 4 B, in dem wir das Indikationsgebiet der Kombination mit Metformin und Insulin beschreiben.

Dies sind aus unserer Sicht die wesentlichen Argumente, die wir in der Lage sind am heutigen Tage vorzubringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Der zweite Teil der Diskussion ging eigentlich los mit der Frage: Was wäre, wenn? Ich glaube, in völlig berechtigter Weise ist Herr Mühlbauer genauso wie die Deutsche Diabetes Gesellschaft ein bisschen von dem Gedanken der Sorge getrieben, auch wenn er - das weiß er selbst - mit Glitazone einen unzulässigen Vergleich gemacht hat. Aber die Sorge kommt aus der Erfahrung heraus, dass eventuell eine Entscheidung aufgrund von Daten getroffen wird, die nicht vorliegen. Insofern hilft es, grundsätzlich festzustellen, welche Daten nun wirklich vorliegen. Aufgrund dessen, dass wir auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sehen, dass der einzige Zielwert nicht das HbA1c ist, haben wir es erweitert: der Wunsch, dass kein Gewicht zugenommen wird, der Wunsch, dass es therapiesicher ist, und natürlich auch der Wunsch nach Studien zum kardiovaskulären Endpunkt und dass wir die Daten haben. Wir müssen entscheiden, welche Daten vorliegen, und müssen im Moment entscheiden. Man kann alles diskutieren. Aber was wir nicht wissen: Es gibt im Moment keine Studien über kardiovaskuläre Endpunkte zu dieser Substanzgruppe. Was wir wissen, ist, dass es sie zu Sulfonylharnstoffen gibt. Zumindest bis jetzt zeigen alle Daten keine Neutralität, sondern eher ein erhöhtes Risiko. Das ist die Diskussion. Wenn man dann Metaanalysen im Vergleich heranzieht, dann wissen wir im Gegensatz zu der Substanzgruppe, auf die Herr Mühlbauer eingegangen ist, dass es eher darauf hindeutet, dass eine Sicherheit besteht. Es lohnt nicht, zu diskutieren, die echten Daten für Endpunktstudien stehen nicht aus.

Wir wissen auch anderes nicht. Ich bin immer überrascht, wie viel wir dann plötzlich Eminence-based Medicine machen und auf einen Amerikaner hören, der weiß, was 3 Prozent Gewicht hoch oder herunter bedeuten. Das wissen wir nicht. Das Gewicht ist viel komplizierter. Es geht nicht um den BMI, es geht nicht um die Menge, es geht um die Fettverteilung und viele andere Dinge mehr. Wir wissen es nicht. Insofern täten wir alle gut daran, festzustellen, dass wir es nicht wissen. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft findet es daher positiv, zumindest keine Veränderung im Sinne einer Gewichtszunahme zu sehen, und das ist etwas, was wir im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen wissen. Uns treibt – das sagen wir sehr klar – der Gedanke und die gleiche Sorge, die Herrn Mühlbauer mit der Sicherheit hat: Was wir wissen, sind die Hypoglykämien. Jetzt können wir sagen: Es ist viel, es ist wenig, es ist eine Einschätzung. Nur, von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sagen wir: Wenn wir eine Therapie haben – jetzt als Analogie –, wo einer von hundert Leuten von der Brücke stürzt, und es gibt die Alternative, die andere Brücke zu nehmen, dann empfehlen wir die andere Brücke und stellen die erste nicht mehr zur Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Sie erwähnten eben die Studie, die 2013 veröffentlicht werden soll, und erwähnten dabei, dass es im Vergleich zu einer Standardtherapie durchgeführt worden ist. Könnten Sie mir sagen, was das für eine Standardtherapie ist? Denn ich hatte es so vernommen, dass es ein Placebovergleich sein soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor antwortet.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es geht um die SAVOR-Studie. Die SAVOR-Studie ist eine 16.500 Patienten große Outcome-Studie, die bei Typ-2-Diabetes-Patienten durchgeführt wurde, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen oder eine Vorerkrankung kardiovaskulärer Art haben. Die Patienten konnten entweder gar nicht behandelt worden oder vorbehandelt sein, um in die Studie hineinzukommen. Der HbA1c-Range, um in die Studie hineinzukommen, lag bei 6,5 bis 9. Die Patienten wurden dann randomisiert auf Saxagliptin beziehungsweise Placebo, da haben Sie recht. Die Hintergrundtherapie konnte allerdings bis auf weitere Gabe von inkritinbeeinflussenden Therapien komplett so gestaltet werden, wie der Arzt das wollte. Das heißt, da werden sicherlich ausreichend Patienten sein, die entsprechend auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel? – Dann meine abschließende Frage: Gibt es weitere Fragen, auch zu dem Komplex, den Herr Runge eben dankenswerterweise uns dargestellt hat, also in der Dreifachkombination Insulin? – Bitte schön, Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Sie hatten vorhin diese Studie beschrieben. Die Insulin-Dreifachkombination hat mehrere Behandlungsphasen. In der ersten Phase sei die stabile Insulindosis die Vorgabe. Sie haben in der Stellungnahme beschrieben, dass es im Prinzip einen Spielraum gab, ab 20 Prozent die Insulindosis zu erhöhen. Da ist mir jetzt nicht so ganz klar geworden: Ist das jetzt das Kriterium "bis zu 20 Prozent", war da sozusagen eine Flexibilität gegeben, oder ist das das Kriterium, ab einem Bedarf von über 20 Prozent war überhaupt von einer Änderung des Insulins zu sprechen? Denn in den Publikationen, auch in dem IQWiG-Bericht und jetzt in Ihrer Stellungnahme ist da ein gewisser Widerspruch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Krekler antwortet.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers): Danke. – Die Dosisanpassung, die Insulinerhöhung, wären maximal 20 Prozent gewesen, aber es sind nur 10 Prozent ausgeschöpft worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist eben schon einmal gesagt worden.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers): Genau. – Genau dies ist der Punkt. Insofern halten wir die Studie für relevant, um den Effekt herauszuarbeiten, den Saxagliptin als Add-on in diesem Studiendesign zeigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser hierzu.

Herr Dr. Kaiser: Genau hierzu. Herr Runge, Sie hatten eben suggeriert, wir hätten behauptet, es wäre verboten worden, das Insulin anzupassen. Das ist nicht wahr. Wir schreiben hier:

Unverändert hieß, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst wenige Änderungen der Insulindosis vorgenommen werden sollten.

Das, was wir in dem Dossier dargestellt haben, ist aus dem Studienprotokoll der Studie, nämlich dass die Patienten und Ärzte explizit angewiesen worden sind, weitestgehend auf Insulinanpassungen zu verzichten, dass es aber durchaus Situationen gegeben haben mag, wie beispielsweise Auftreten einer Hypoglykämie oder zu hoher Blutzucker, also Hyperglykämie, nicht mehr tolerabel, wo dann eine Anpassung hätte vorgenommen werden können. Dass dann die 20 Prozent nicht ausgeschöpft werden, ist überhaupt kein Signal dafür, dass nicht mehr ausgeschöpft worden wäre, wenn es denn freigegeben worden wäre. Was ist hier gemacht worden? Die Patienten mussten bei jeder Insulinanpassung mit dem Studienarzt Kontakt aufnehmen. Das ist Teil Ihres Studienprotokolls, das steht in dem Studienprotokoll so drin. Das hat natürlich mit dem, was in der Realität passiert, nichts zu tun. Es ist auch nur ein Bestandteil dessen, was an stabiler Insulintherapie von uns bemängelt worden ist. Es war überhaupt kein Therapiewechsel möglich. Wenn Sie sich die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft und auch andere Leitlinien anschauen, dann wird man bei einer nicht akzeptablen Behandlung, also unzureichenden Einstellung unterhalb der bisherigen Therapie, beispielsweise Basaltherapie, nur mit einem Basalinsulin, sich Gedanken machen müssen, ob man die Therapiestrategie umstellt, ob man gegebenenfalls auf ein anderes Insulin wechselt, ob man um ein kurz wirksames Insulin erweitert. Das ist in dieser Studie verboten gewesen. - Sie schütteln den Kopf. Man kann sich das anschauen. Alle Mitglieder hier haben Möglichkeiten, sich den Studienbericht anzuschauen. Es ist ein explizites Verbot in der Studie gewesen, dass kein Wechsel der Insulinstrategie und auch kein Wechsel des Insulinpräparates erlaubt waren. Das entspricht schlicht und einfach nicht der Realität.

Ich habe in diesem Zusammenhang eine Frage. Wir haben auch bemängelt, dass unklar ist, wie es mit strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen aussieht. Es gibt seit 2012 eine dezidierte *Nationale Versorgungs-Leitlinie*, auch unter Mitarbeit der Deutschen Diabetes Gesellschaft, in der sehr stark der Nutzen solcher strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramme insbesondere auch bei Insulinpatienten hervorgehoben wird. Sind solche Schulungen bei den Patienten durchgeführt worden, nach welchen Programmen? Das geht daraus nicht hervor. Sind es also validierte, evaluierte Schulungsprogramme gewesen, und ist in diesen Schulungsprogrammen dann auch zu Studienbeginn, wenn es unter der bisherigen Therapie nicht ausreichend war, eruiert worden, ob man nicht eine Umstellung auf eine andere Therapiestrategie hätte vornehmen müssen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? - Frau Pahor, bitte.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ja, die Patienten wurden tatsächlich in Diät und Lifestyle beziehungsweise Handhabung der Vortherapie noch einmal eingewiesen. Das war allerdings nicht protokollvorgegeben in dem Sinne, welche jetzt genutzt werden sollen, sondern die Leitlinie, die genutzt wird, sollte auch dort benutzt werden. Das ist eine internationale Studie. Entsprechend ist es so, dass dort dies nicht vorgegeben wurde. Allerdings kann eine Patien-

tenschulung nicht nur für Insulin relevant sein, sondern für jede Studie über Typ-2-Diabetes wäre eine strukturierte Schulung relevant.

Bezüglich der Insulin-Abtitrierung haben Sie recht. Eine Strategie durfte nicht verändert werden. Allerdings durfte eine Dosiserhöhung bis zu 20 Prozent erfolgen. Diese erfolgte auch. Die Patienten wurden von uns explizit so ausgewertet, dass diese erfolgte Dosiserhöhung betrachtet wurde. Wir haben also die Patienten nicht irgendwie gekappt, weil sie die Dosis erhöht haben, sondern wir haben sie inkludiert. Das ist keine Therapieoptimierungsstudie. Das wäre tatsächlich etwas, was im Linagliptin-Fall vorgenommen wurde. Da haben Sie gesagt: Ja, das war eine Dosisoptimierung – deswegen durfte man das jetzt nicht machen –, das wären unfaire Vergleiche. – Hier wurde tatsächlich die Dosis stabil gehalten, ja. Deswegen glauben wir, man kann es vergleichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich der Einschlusskriterien, die Sie in der von Ihnen eingereichten klinischen Studie verwendet haben. Da sind hinsichtlich der HbA1c-Werte unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien verwendet worden. Ich möchte gerne fragen, wie Sie diese unterschiedliche Grenze erklären. Warum haben Sie da unterschiedliche Grenzen verwendet, und ab welchem HbA1c-Wert sehen Sie es als eine unzureichende Einstellung an?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich sage es einmal so: Unterschiedliche HbA1c-Werte werden auch in unterschiedlichen Abhängigkeiten der unterschiedlichen Stadien der Erkrankung vorgenommen. In der Monotherapie würden Sie die Patienten nehmen, die nicht so progredient sind, also nicht ganz hohe HbA1c-Werte haben, in der Add-on-Kombination würden Sie sagen: Okay, die Patienten sind schon längere Zeit krank, und deswegen sind die Werte ein bisschen höher. – Beim Add-on zum Insulin ist es häufig so, dass dort tatsächlich die höchsten Werte gesehen werden. Wenn Sie fragen, warum in der Add-on-Therapie mit Metformin bei beiden Studien, die vorgelegt worden sind, unterschiedliche Werte sind: Die Zielwerte haben sich mittlerweile verändert. Zu dem Zeitpunkt, als Glipizid, also die Studie 1, aufgesetzt wurde, war der Zielwert, möglichst viele Patienten unter 6,5 zu behandeln. Mittlerweile gibt es einen Range, der ist von der AkdÄ und der DDG anerkannt, zwischen 6,5 und 7,5, je nachdem, in welcher Situation sich der Patient befindet, welches Risiko er sonst hat usw. usf. Bei den Patienten, die sehr alt sind, zum Beispiel in der Generation-Studie, das ist die Studie 2, die Glimepirid-Studie, war aufgrund dessen nicht beabsichtigt, die Patienten so eng bei 6,5 einzustellen. Deswegen ist da ein Einschlusskriterium von 7 vorgegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Frage ist beantwortet, Herr van Poppel, oder?

Herr van Pappel: Eine kurze Nachfrage. Kann ich das dann so verstehen, dass Sie, wenn Sie die Einschlusskriterien heute neu definieren würden, dann andere Grenzwerte als Einschlusskriterien anwenden würden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor, bitte.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ja, es gibt individuelle Patientenwerte. Es gibt keinen einzigen HbA1c-Wert, es gibt individuelle Patientenwerte. Da sind unsere Spezialisten, die sich dazu auch äußern können, wenn Sie wollen. Bei Patienten, die älter sind, würde man nicht so scharfe Zielwerte verfolgen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Ich bedanke mich für die Beantwortung der Fragen, für den interessanten Diskurs, den wir heute geführt haben. Ich bedanke mich dafür, dass Sie uns so lange zur Verfügung gestanden haben, aber ich glaube, es lohnt, weil es um eine Grundsatzentscheidung geht, die Dinge von allen Seiten sowohl juristisch als auch fachlich zu beleuchten. Wir werden jetzt die notwendigen Entscheidungen zu treffen haben. Das ist dann aber unser Problem und nicht mehr das Ihre, jedenfalls nicht unmittelbar, sondern mittelbar.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 14.02 Uhr

3. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2012-11-15-D-041 Saxagliptin/Metformin

Stand: Juli 2012

#### I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

#### Saxagliptin/Metformin

#### zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO			
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet ha-	Orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin	
ben.	SH Metformin Gliptine Nateglinid Inkretinmimetika Acarbose	SH Metformin Sitagliptin Inkretinmimetika (Exenatide) Acarbose	
	Insulin	Insulin	
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt		
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul><li>Management-Programme (DMP) – Diabe</li><li>Beschluss zur Einleitung eines Stellungna</li></ul>	tin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Diseasetes mellitus Typ 2: ahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehin(siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmä-	
	Metformin, SH zu bevorzugende Therapie	estrategien	
	Insulin, wenn angezeigt		

#### I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

#### Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ

	zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	- Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 29. März 2012:
	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Monotherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin:
	Metformin + Humaninsulin
	<ul> <li>Verordnungssausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III</li> <li>Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III</li> </ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein aner- kannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Thera- pie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein	Sulfonylharnstoffe (FB)
Festbetrag gilt.	Metformin (FB)
	Humaninsulin (FB)

#### I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

#### Saxagliptin/Metformin

#### zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

 [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

zu SH: Glibenclamid, Glimepirid;

Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet		
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)	
Zu bewertendes A	Arzneimittel:	
Saxaglip- tin/Metformin A10BD10	Komboglyze <sup>®</sup> ist 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, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.  Komboglyze <sup>®</sup> ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt,	
Komboglyze <sup>®</sup>	um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.	
Sulfonylharnstof	fe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.	
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.	
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.	

Gl	licla	zid
Α´	10B	B09

Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.

#### **Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)**

#### Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

	Als Monotherapie	In Kombination mi	it				
Sitagliptin A10BH01	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Metformin, wenn Ernährung und Be- wegung plus Met- formin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem Sulfonyl- harnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonyl- harnstoff in der höchsten vertrage- nen Dosis den Blut- zucker nicht ausrei- chend senken und wenn Metformin aufgrund von Ge- genanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem Thiazoli- dindion, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazoli- dindion den Blutzu- cker nicht ausrei- chend senken.		einem Thiazolidin- dion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifach- therapie mit diesen Wirkstoffen den Blut- zucker nicht ausrei- chend senken.	Insulin, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin A10BH02	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	cker trotz Monothe- rapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzu-	harnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie	dindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckerein-stellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.	harnstoff und Met- formin, wenn Diät und Bewegung zu- sätzlich zu eine		ist auch für die An wendung in Kom bination mit Insu lin indiziert (mi oder ohne Met formin), wenn Diä und Bewegung zusätzlich zu eine stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischer

Saxagliptin A10BH03	Metformin, wenn eine Metformin- Monotherapie, zu- sammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrol- liert.	gen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.  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.	Thiazolidindion	Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
Inkretinmimetika					
Als Monotherapie	In Kombination m	it			
Exenatide A10BX04	<ul> <li>Metformin/Sulfony bei erwachsenen P Blutzuckerkontrolle</li> </ul>	atienten, bei denen r nicht erreicht werde Metformin und/oder	ndionen/Metformin mit der maximal ver n konnte. BYETTA	it und Sulfonylharnstoff oder Metformin träglichen Dosis dieser oralen Therap ist ebenfalls angezeigt als Kombinatio vachsenen, die mit diesen Substanzer	pien eine angemessene onstherapie mit Basalin-
Liraglutid A10BX07	In Kombination mit:  – Metformin oder ei	inem Sulfonylharnsto otherapie mit Metfor	off bei Patienten mit	angewendet, um eine Blutzuckerkonf unzureichender Blutzuckerkontrolle t arnstoff;	

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender
Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.

Glinide				
Nateglinid A10BX03	Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.			
Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.			
Glitazone (Thiazo- lidindione)	Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie			
Alpha-Glukosidase	inhibitoren			
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.			
Insulin				
Bspl. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.			
Quellen: AMIS-Datenba	ink, Lauer-Taxe			

#### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation "Diabetes Mellitus Typ 2" durchgeführt. Die Suche erfolgte im Zeitraum vom 01.05.2011 bis 29.06.2012 und die Updaterecherche wurde am 29.06.2012 abgeschlossen. Die Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP sowie Handsuche. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Des Weiteren wurden IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse in die Suche mit eingebunden.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 86 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 68 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung sowie relevante IQWIG-Berichte und G-BA Beschlüsse. Insgesamt ergab dies 57 Quellen (zusätzlich durch Update Recherche 11 Quellen), die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

#### G-BA Beschlüsse/ IQWIG Berichte/ DMPs

## **G-BA Beschluss (Stand Dezember 2010):** Therapie-hinweise zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach hochwertigen, direkt vergleichenden Studien und evidenzbasierten Leitlinien mit anderen Antidiabetika oder der Gliptine untereinander zu Endpunkten wie HbA1c-Wert, Hypoglykämierate, Dialysebeginn, Erblindung, Amputationsraten, Gesamtmortalität, vaskulär bedingte Morbidität, vaskulär bedingte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität

- (→ Einbeziehung der Ergebnisse der Literaturrecherche zu den vorher publizierten Therapiehinweisen des G-BA zu Sitagliptin und Vildagliptin.)
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:
  - Einsatz Gliptine ist zu beschränken bei Patienten bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen wegen Kontraindikation, Unverträglichkeit bzw. nicht zu einer unangemessenen Blutzuckerkontrolle führen, nicht eingesetzt werden können.
  - Metformin durch erbrachten Nachweis in Reduktion der Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko <u>Substanz der ersten Wahl</u>
  - Nachweis von Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen in Studien belegt.
  - Daher Metformin und Sulfonylharnstoffe bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien.
  - Sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen oder wegen Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit nicht indiziert sein, kommt eine Kombinationstherapie mit Gliptinen in Betracht bei Patienten, die nicht für eine Insulintherapie geeignet sind bzw. bei denen keine Insulintherapie angezeigt ist.
  - Derzeit <u>nur Sitagliptin</u> für Monotherapie, Basalinulin unterstützende orale Therapie (BOT) oder 3-fach Kombination zugelassen.
    - → Monotherapie nur wirtschaftlich, wenn sowohl für Metformin als auch für Sulfonylharnstoffe eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit vorliegt und der Patient für eine Insulintherapie nicht in Frage kommt/bzw. nicht angezeigt ist.
  - <u>Verordnungsausschluss der Glitazone:</u> Kombinationstherapie mit Glitazonen stellt keine alternative Behandlungsoption mehr dar.

#### ➤ Wirksamkeit:

- Zu den in Europa zugelassenen Gliptinen: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie Studien
- Relevante Endpunkte (Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen, Lebensqualität) fehlen in den Studien, daher Vor-Nachteile der Gliptine hinsichtlich dieser relevanten Endpunkte nicht zu beurteilen
- Hinweis Studien zu Gliptinen: Vergleichbare moderate blutzuckersenkende Wirkung aller Gliptine bei geringen Hypoglykämierisiko und im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffe geringere blutzuckersenkende Wirksamkeit (*Richter et al. 2008* (

Cochrane Review) & Monami et al. 2009)

- Nur ein direkter Vergleich zweier Gliptine (Saxagliptin vs. Sitagliptin) als Add-On bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin: Saxagliptin ist Sitagliptin hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes nicht unterlegen (in der Per-Protokoll-Analyse).
- Es liegen Studien in den zugelassenen Indikationen im Vergleich mit anderen Antidiabetika als Add-On Studien nach Versagen einer Metformin-Monotherapie vor (blutdrucksenkende Wirkung als primären Endpunkt): Vildagliptin vs. Glimepirid, Gliclazid, Pioglitazon, Rosiglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon / Sitagliptin vs. Glipizid, Liraglutid, Exenatide / Saxagliptin vs. Glipizid.
  - Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Sulfonylharnstoff: Studien vergleichende Add-On Studien vs. Sulfonylharnstoff als Nichtunterlegenheitsstudien durchgeführt. Die Nichtunterlegenheit wird in allen Studien statistisch gegenüber dem jeweiligen Gliptin belegt (Per-Protokoll-Analyse). Weiterhin ergibt sich aus den Studien ein Vorteil der Gliptine (in Kombination mit Metformin) gegenüber Sulfonylharnstoff (in Kombination mit Metformin) hinsichtlich der Hypoglykämierate (bei allerdings insgesamt geringen Raten für schwere Hypoglykämien).
    - Das Risiko von Hypoglykämien steigt, wenn Vildagliptin oder Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wird, verglichen mit einer alleinigen Sulfonylharnstoff Behandlung (→ Empfehlung einer Dosisreduktion)
  - Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Inkretinmimetika bzw. GLP-Analoga (basierend auf nur zwei Studien): Zwei Studien vergleichen die zusätzliche Gabe von Sitagliptin mit einem Inkretinmimetikum bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie (in einer Studie wird das bislang in Europa noch nicht zugelassene lang wirksame Exenatide LAR eingesetzt). Es ergibt sich aus einer Studie ein Vorteil der Inkretinmimetika im Hinblick auf Körpergewicht und die blutzuckersenkende Wirksamkeit bei allerdings deutlich häufiger auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen.
- Vergleichende Monotherapiestudien für Sitagliptin bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation fehlen.
- Ebenso sind keine vergleichenden Studien für Sitagliptin in der oralen 3-fach Kombinationstherapie oder BOT verfügbar.
- o Andere Risiken unter Gliptinen:
  - <u>Unerwartete Ereignisse und Therapieabbrüche:</u> Im direkten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin jeweils kombiniert mit Metformin werden gleich häufig auftretende schwerwiegende unerwartete Ereignisse und Abbruchraten berichtet.
  - Hypersensitivitätsreaktionen und Infektionen: Nach Marktein-

führung wurden bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom). Bei Patienten unter Vildagliptin wurde über Urtikaria und Angioödeme berichtet. In den zulassungsrelevanten Studien wurden unter Saxagliptin etwas häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen und Hautausschlag beobachtet.  Stat. signifikante Zunahme von Infektionen unter Sitagliptin (RR 1,15, 95% CI 1,02 bis 1,31) (basierend auf einem Cochrane Review)

#### G-BA Beschluss (2010):

"Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2" plus

➤ IQWIG Abschluss-bericht (2008/ Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

- Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008.
- Auf Basis dessen, Verordnungsausschluss der Glitazone: "Der Unterausschuss "Arzneimittel" ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe "Nutzenbewertung" zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Aus-schluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind."

## IQWIG Abschluss-bericht (2009/ Auftrag

**A05-05C):** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Plus

#### G-BA Beschluss (2009):

,, Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 "

## Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2009:

o Bewertung durch das IQWiG ergab:

Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide,

<u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.

#### • G-BA Beschluss:

- Die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V sind erfüllt und somit ist die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ mit oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen und Metformin oder auch mit Insulin vor dem Hintergrund des belegten therapeutischen Nutzens dieser Wirkstoffe zweckmäßiger.
- Aufgrund fehlendem Nutzenbeleg einer Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid ist diese Behandlung der mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder einer Behandlung mit Insulin therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen
- Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig
- <u>Eine medizinische Notwendigkeit zur Anwendung von Repaglinid im Einzelfall</u>: Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Soweit andere orale Antidiabetika bei diesen Patienten nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist).

G-BA: Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV:

Therapiehinweis zu Exe-

• Beschluss des G-BA: Unwirtschaftlichkeit von Exenatide. "Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blut-

natide (Stand Juni 2008)

> plus

> IQWIG Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide (Stand 2007)

zuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich."

#### IQWIG Rapid Report:

- Wirkung von Exenatide als Blutzucker senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor.
- Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage)
- Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt.
- Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.

**G-BA: Beschluss:** Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand April 2008)

plus

#### **IQWIG Abschluss-bericht:**

Kurzwirksame Insulinanaloga zur

Behandlung des Diabetes mellitus

Typ 2 (Stand 2005)

• G-BA Beschluss: ,, Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können."

#### IQWIG Bericht:

- Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen).
- Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen.
  - Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin- Lispro als unter Humaninsulin.

**G-BA:** Zusammen-fassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der

#### G-BA Beschluss:

o "Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist , sieht der UnterausVerordnungseinschränkungen und – ausschlüsse-Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand März 2010) schuss "Arzneimittel" die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an."

#### plus

# **IQWIG Bericht:** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2009)

#### IWQIG Bericht:

- Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander.
- Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.

#### G-BA (DMP, Stand 2005):

Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

#### Blutglukosesenkende Therapie:

- o "Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine normnahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 \* genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung:
  - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten),
  - Metformin (beim übergewichtigen Patienten),
  - Human-Insulin."
- O "Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o. g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen".

<sup>\*</sup>Therapieziele: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von

Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Ver-meidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.

- **G-BA:** Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6: Inhalierbares Insulin (Stand 2006)
- G-BA -Beschluss: ,Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s.c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden".
- **G-BA:** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin (Stand April 2008)
- "Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein."
- ➤ G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin (Stand Dezember 2008)
- [...],, Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie."
- "Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen

ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben."

>

> IQWIG 2011: Dossierbewertung Linagliptin

Þ

- > Siehe auch:
- **> G-BA 2012:**
- > Zusammen-fassende Dokumentation
- ➤ über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin

Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.

### > IQWIG 2011: Rapid Report (A05-07):

 Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

#### > Ziel:

➤ Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, "normnahen" Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

#### > Fazit

➤ Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer "normnahen" Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.

➣

➤ Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.

**Cochrane Reviews** 

#### Richter et al. (2008/2009)

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.

 Es wurden 25 RCTs von guter Qualit\u00e4t eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.)

<u>Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</u>

- Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo;
- Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika;
- Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika;
- Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen

DPP-4 Inhibitoren (alleine oder in Kombination) vs.

Placebo, <u>hypoglykämisch</u>e Mittel (alleine oder in Kombination)

#### Endpunkte:

- <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität
- <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität (Gesamtmortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten]

#### Hauptergebnisse:

- HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert Wert am Ende der Studie)
  - Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (I²= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien lag I² auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001).</p>
    - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil.
  - Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)].</li>
  - Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen.

 Nebenwirkungen: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen.

#### • Gewicht:

- Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo: Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009).
- Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie): In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitagliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).

#### Kommentar der Autoren:

- Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten).
- Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen.
- Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.

#### Sáenz et al. (2005)

Metformin Monotherapie vs.

Placebo, Sulfonylharn-stoffe, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Thiazolidindione Meglitinide

nicht-medikamentöse Interventionen, anderen oralen Antidiabetika, Insulin Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 - 2003

 Es wurden 29 RCTs von guter bis moderater Qualität (A/B) eingeschlossen mit N= 5259 Patienten (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.)

#### Interventionen:

- Metformin Monotherapie vs. Placebo
- Metformin Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff
- Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindion
- Metformin Monotherapie vs. Meglitinid
- Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren
- Metformin Monotherapie vs. Nicht-medikamentöse Interventionen (z.B. Diät)
- Metformin Monotherapie vs. Andere orale Antidiabetika
- Metformin Monotherapie vs. Insulin

#### Endpunkte:

• Primäre Endpunkte: Mortalität und Morbidität (Diabetes bezogene

Morbidität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität)

 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankungen, mikrovaskuläre Komplikationen, Gewicht, HbA1c Wert, Lebensqualität, Lipidwerte, Insulinlevel, C-Peptide, Blutdruck, Mikroalbuminurie, glomeruläre Filtrationsrate, renaler Plasmafluss, Nebenwirkungen

#### Hauptergebnisse:

- Primäre Endpunkte: Mortaliät/Morbidität (basierend auf 5 Studien):
  - Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe oder Insulin (basiert auf der UKPDS Studie): Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Sulfonylharnstoffen oder Insulin hinsichtlich jeder Diabetes-bezogenen Folge (98/342 vs. 350/951; RR: 0.78; 95%KI: 0.65-0.94; p=0.03) und Gesamtmortalität (50/342 vs. 190/951; RR: 0.73; 95%KI: 0.55-0.97; p=0.03). Hinsichtlich der Endpunkte: Diabetes-bezogene Mortalität, Schlaganfall, mikrovaskuläre Komplikationen und periphere vaskuläre Erkrankungen, wurden keine stat. signifikanten Unterschiede berichtet.
  - Metformin-Monotherapie vs. Konventionelle Therapie (basiert auf der UKPDS Studie): Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der Diabetes bezogenen Folgen (98/342 vs. 160/411; RR: 0.74; 95%KI: 0.60-0.80; p= 0.0036), der Diabetes bezogenen Mortalität ( 28/342 vs. 44/411; RR: 0.61; 95%KI: 0.40-0.94; p= 0.03), der Gesamtmortalität (50/342 vs. 89/411; RR: 0.68; 95%KI: 0.49-0.93; p= 0.01) und dem Herzinfarkt (39/342 vs. 73/411; RR: 0.64; 95KI: 0.45-0.92; p=0.02). Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte.
  - Nicht-UKPDS Studien (Metformin vs. Vergleichstherapien; basierend auf vier Studien; Daten zu Gesamtmortalität und ischämischen Herzerkrankung): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Endpunkte. Es wurden insgesamt 4 Herzinfarkte berichtet, 2 davon tödlich. Alle 4 traten in der Metformin-Gruppe auf (4 vs. 0; RR= 3.58; 95% KI, 0.73-17.52).

#### • Sekundäre Endpunkte:

Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe: Stat. signifikante Unterschiede zugunsten Metformin hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.14; 95%KI: -028;0.01; p=0.041; I²=50%); FPG (SMD: -0.16; 95%KI: -0.27,-0.05; p=0.0049; I²= 29%); Gewicht (SMD: -0.45; 95%KI: -0.80,-0.10; p=0.012; I²= 90%); LDL Cholesterin (SMD: -0.29; 95%KI: -0.52,-0,07; p= 0.011; I²= 47%)); Triglyzeride (SMD: -0.22; 95%KI: -0.43,-0.02;p=0.034; I²= 58%); Mikroalbuminurie (nur eine kleine Studie) (WMD: -53 mg/Tag; 95%KI: -86,-19). Stat. signifikanter Vorteil unter den Sul-

fonylharnstoffen hinsichtlich des systolischen Blutdrucks (SMD: 0.41; 95%KI: 0.17-0.65; p= 0.00081). Keine stat. signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.

- 9 RCTs dokumentierten Nebenwirkungen mit stat. **signifikant mehr** hypoglykämischen Ereignissen unter den **Sulfonylharnstoffen** (34 vs. 126; p=0.04) und **signifikant mehr** Durchfall unter **Metformin** (30 vs. 13; p=0.03).
  - ✓ Diese Ergebnisse sind **konsistent** mit **Ergebnissen, bei denen nur** d**oppelblinde Studien** berücksichtigt wurden (Subanalyse).
- Metformin-Monotherapie vs. Placebo: Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin in HbA1c und FPG (SMD: -0.97; 95%KI: -1.27,-0.89; p<.00001; l²= 81% / -0.87; 95%KI: -1.13— 0.61; p<0.00001; l²= 78%). Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.</li>
  - Nebenwirkungen (basierend auf 6 RCTs): **Stat. signifikant mehr** Auftreten von Durchfall unter **Metformin** ( 46 vs. 14; p= 0.0005). **Keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen** wie z.B. Hypoglykämie.
- Metformin Monotherapie vs. Diät: Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin hinsichtlich des HbA1c (SMD: -1.06; 95%KI: -1.89, -0.22; p= 0.031; I²= 94%), total Cholesterin (SMD: -0.59; 95%KI: -0.90,-0,27; p= 0.00027)), Insulin (SMD:-1.52; 95%KI: -2.09,-0.94; p<0.00001) und C-Peptide (SMD: -0.85; 95%KI: -0.59,-0.44; p=0.000047).</p>

Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.

- Nebenwirkungen: **Unter Metformin stat. signifikant mehr** Auftreten von **Hypoglykämien** (14 vs. 4; p= 0.01).
- Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindione: Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.28; 95%KI: -0.52,-0.03; p= 0.027). Keine stat. signifikanten Unterschiede in den weiteren Endpunkten.
  - Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen**.
- Metformin Monotherapie vs. Insulin: Stat. signifikante Vorteile unter Metformin hinsichtlich dem Köpergewicht (BMI) (SMD: -0.91; 95%KI: -1.44, -0.37; p= 0.00084), total Cholesterin (SMD: -0.77; 95%KI: -1.29-0.24; p= 0.0043), LDL Cholesterin (SMD: -0.83; 95%KI: -1,35, -0.30; p= 0.0022), systolischen Blutdruck (SMD: -0.84; 95%KI: -1.37,-0.31; p= 0.0019), diastolischen Blut-

druck (SMD: -1.45; 95%KI: -2.02,-0.88; p<0.00001). Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten. - Nebenwirkungen: Keine Studie berichtete Nebenwirkungen. o Metformin Monotherapie vs. Meglitinide: Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin hinsichtlich FPG (SMD: -0.31; 95%KI: -0.51,-0.12; p= 0.0017). Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte. - Nebenwirkungen: Metformin zeigte eine stat. signifikant höhere Rate an Durchfällen (35 vs. 10; p=0.0002), bei jedoch keinem stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich anderer relevanter Nebenwirkungen. o Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren: Stat. signifikanter Vorteil von Alpha-Glukosidase Inhibitoren hinsichtlich dem total Cholesterin (SMD: 1.32; 95%KI: 0.77-1.87; p<0.00001). Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte. - Nebenwirkungen: Unter **Alpha-Glukosidase Inhibitoren** traten stat. signifikant mehr Unterleibsbeschwerden auf (27 vs. 7; p= 0.04). Kommentar der Autoren: Lebensqualität (mit validen Messinstrumenten) wurde in den Studien nicht getestet. Teils hohe Heterogenität. Einschränkungen einiger Studien hinsichtlich Anzahl, Dauer und Patienten. Goudswaard et al. (2009) Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs. • Es wurden 20 RCTs von allgemein niedriger methodologischer Qualität eingeschlossen (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) Interventionen: Insulin Monotherapie (1) einmal, 2) zweimal oder 3) mehrmals täglich vs. Kombinationstherapie Insulin mit anderen oralen Antidiabetika (hier. Sulfonylharnstoffe oder Metformin oder Kombination der beiden) Endpunkte: Insulin o Primäre Endpunkte: Diabetes bezogene Morbidität, HbAc1-Wert VS. o Sekundäre Endpunkte: Lebensqualität, Hypoglykämierate, Pati-Metformin, Sulfonylharnstoffe entenzufriedenheit, Insulinmenge (für gute glykämische Kontrolle), Nebenwirkungen

Zeitpunkte der Endpunkt-Messung:Kurzzeit: 2-6 Monate

Mittelfristig: 6-12 Monate

• Langzeit: 12 Monate

**Hauptergebnisse** (Hinweis: keine Aussagen zur Diabetes bezogenen Morbidität)

#### Primäre Endpunkte:

- HbA1c-Wert:
  - Keine stat. signifikanten Vorteile von Insulin Monotherapie (zwei oder mehr Injektionen) gegenüber einer Kombination aus Insulin plus OAD, wenn Insulin als nächtliche Einzelinjektion gegeben wird. Eine Studie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil unter Insulin plus Metformin (0.6; p<0.05) gegenüber einer Insulin Monotherapie.
  - Eine Insulin plus Metformin Kombination zeigte eine stat. signifikant größere Verbesserung hinsichtlich des Hb1c-Wertes gegenüber der Kombination Insulin plus Sulfonylharnstoffe (0.6 (-1.9 vs. -2.5; p<0.05).</li>
  - Eine Insulin plus OAD Therapie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil (WMD: 0.3; 95%KI: 0.0-0.6; p=0.03; I²= 16,3%) gegenüber der Insulin Monotherapie, wenn Insulin einmal täglich gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03).
  - Eine 2x tägliche Gabe von Insulin (Monotherapie) war nur stat. signifikant im Vorteil verglichen mit einer Kombination aus Insulin und OAD, wenn das Insulin morgendlich als Einzeldosierung gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03).

#### Sekundäre Endpunkte:

- <u>Lebensqualität</u> (basierend auf 4 Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD.
- <u>Hypoglykämie:</u> Alle bis auf 5 RCTs dokumentierten Hypoglykämien quantitativ oder qualitativ. 13/14 RCTs zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD.
- Insulinmenge: Insulin plus OAD zeigte eine relative Reduktion von 43% hinsichtlich des täglichen Insulin Bedarfs gegenüber der Insulin Monotherapie.
- Gewicht (15 Studien mit Information über Gewicht (Körpergewicht oder BMI): Unter der Kombinationstherapie mit nächtlichem NPH Insulin (vorausgesetzt es wurde Metformin Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegeben) wurde eine stat. signifikant geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu Insulin Monotherapie dokumentiert (keine Signifikanzangabe).

Alle anderen Vergleiche waren nicht stat. signifikant. Trend zu einer größeren Gewichtszunahme unter Insulin plus Sulfonylharnstoff vs. Insulin (nächtlich) Monotherapie. (Hinweis: Aufgrund einer hohen Heterogenität zwischen den meisten Studien, war eine gepoolte Analyse nur in drei Subgruppen möglich).

#### Kommentar FBMed:

- Keine der Studien testete auf klinisch relevante Endpunkte wie Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität oder Morbidität.
- Viele Studien mit kleinem Stichprobenumfang und unzureichender Nachbeobachtungszeit.

#### Van de Laar et al. (2009)

Alpha-Glukosidase-Inhibitoren

VS.

Placebo; Sulfonylharnstoffe Thiazolidindione; Meglitinide; Biguanide; Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003. Es wurden 41 Studien (N=8130 Patienten) eingeschlossen (gewertet nach den üblichen Parametern: Randomisierung, Verblindung,...etc.)

 5 Studien waren von guter Qualität (Grad A), 5 Studien von moderater Qualität (Grad B) und der Rest von mangelhafter Qualität (Grad C)

Interventionen: Monotherapie mit Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol, Voglibose, Emiglitate) **versus** anderer Therapien: Placebo; Sulfonylharnstoffe (z.B.: Glibenclamid); Thiazolidindione (z.B.: Pioglitazon); Meglitinide (z.B.: Nateglinid); Biguanide (z.B.: Metformin); Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie (z.B. Diät)

#### Endpunkte:

- <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität
- <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (glykosyliertes Hämoglobin), Plasma Lipide, Nüchtern- und postprandialer Insulinwert, C-Peptide, Körpergewicht, Nebenwirkungen

Ergebnisse (Hinweis: Zu Placebo und zu anderen Interventionen. Zu einem Vergleich von Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Therapien lagen nur Studien zu Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen vor (Ergebnisse nur zu diesem Vergleich wiedergegeben)

- Mortalität, Morbidität und Lebensqualität: → Nur wenige Daten zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.
- Glykosoliertes Hämoglobin:
  - Gegen Placebo: Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zeigten einen stat. signifikant senkenden Effekt (<u>Acarbose:</u> -0.8 (95%KI: -0.9,-0.7; basierend auf 28 Studien / <u>Miglitol:</u> -0.7% (95%KI: -0.9,-0.4, basierend auf 7 Studien und für <u>Voglibose</u>: -0.5% (95%KI: -0.6, -0.3), basierend auf nur einer Studie), wenn ver-

- glichen wird mit Placebo.
- Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Keine stat. signifikanten Unterschiede.
- → In Studien mit einer Beobachtungsdauer von > 24 Monaten wurde eine durchschnittliche Reduktion des glykosyliertem Hämoglobin von -0.5% gezeigt.
- → Hinweis auf große **UKDPS** Studie (N= 1946 Patienten): Nach drei Jahren nahmen noch 39% der Patienten in der Acarbose Gruppe und 59% der Patienten in der Placebogruppe die Studienmedikation. In der Intention-to-treat Population wurde eine Reduktion des glykosoliertem Hämoglobin von 0.2% (p=0.003) gefunden. Werden nur die Patienten berücksichtigt, welche die Studienmedikation bis zum Ende einnahmen, wird eine Reduktion von 0.5% angezeigt.

#### • Nüchtern- und postprandialer Insulinwert:

- Gegen Placebo: Wenn verglichen wird mit Placebo zeigten Alpha-.Glukosidase Inhibitoren einen stat. signifikante senkenden Effekt (Acarbose: Nüchterninsulinwert: -1.1 mmol/L (95%KI: -1.4,-0.9); basierend auf 28 Studien); Miglitol: -0.5 mmol/L; 95%KI: -0.9,-0.2; basierend auf 2 Studien und Voglibose: -0.6 mmol/L; 95%KI: 1.0, -0.2, basierend auf nur einer Studie/postprandialer Insulinwert: Acarbose: -2.3 mmol/L (95%KI: -2.7,-1.9); für Miglitol wurde kein stat. signifikantes Ergebnis berichtet (basierend auf 2 Studien). Voglibose zeigte einen stat. signifikanten Effekt (postprandialer Insulinwert: -2.4 mmol/L (95%KI: -3.0;-1.8; basierend auf einer Studie).
- Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (basiered auf 7 Studien: -25 pmol/L, 95%KI: -43; -6) und Postload Insulin (Basierend auf 7 Studien; -133 pmol/L, 95%KI: -185; -82). Nur eine Studie verglich Miglitol vs. Sulfonylharnstoff und fand heterogene Ergebnisse hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (Anstieg von 28 pmol/L).

#### • Körpergewicht:

- Gegen Placebo: Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zeigten nur einen minimalen Effekt auf das Körpergewicht. Acarbose zeigte einen stat. signifikant senkenden Effekt auf den BMI (-0.2 kg/m² (basierend auf 13 Studien, 95% KI: -0.3,-0.1), jedoch nicht auf das Körpergewicht.
- Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Keine stat. signifikanten Unterschiede.

#### Nebenwirkungen:

Gegen Placebo: Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.4 (oder RR: 1.4); 95%KI: 3.4 -4.4 basierend auf 23) und Miglitol (OR: 4.0; 95%KI: 1.7 - 9.5; basierend auf 7 Studien). Diese sind vor allem bestimmt durch gastrointes-

- tinale Symptome (OR: 3.30 (RR: 1.8; 95%KI: 2.2 4; basierend auf 4 Studien).
- Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 4.0; 95%KI: 2.0 - 7.8; basierend auf 7 Studien).

#### Kommentar der Autoren:

- Keine Daten zum Vergleich der Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Antidiabetika außer gegen Sulfonylharnstoffe.
- Studien mit einem Vergleich von Acarbose vs. Sulfonylharnstoff, wählten teilweise keine adäquaten Vergleiche (z.B.: fixe Dosierung vs. individuell angepasste Dosierungen).

#### **Systematische Reviews/HTAs**

#### Van de Laar et al. (2005)

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003 nach RCTs mit Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie (hier mit Acarbose, Miglitol, Voglibose).

• Es wurden 41 RCTs eingeschlossen. Alle bis auf drei Studien waren von adäquater Qualität (LoE: A/B).

Vergleich: Jede andere Intervention

Alpha-Glukosidase Inhibitoren

<u>Endpunkte</u>: Mortalität, Morbidität, glykämische Kontrolle, Insulinlevel, Plasmalipide, Gewicht, Nebenwirkungen

VS.

#### **Hauptergebnisse:**

Placebo. Sufonylharnstoff

- Mortalität und Morbidität (basierend auf drei Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie und Kontrolle.
- Glykämische Kontrolle (Hinweis: nur Daten zu Acarbose):
  - Alpha-Glukosidase-Inhibitoren vs. Placebo: Sowohl Acarbose als auch Miglitol zeigten einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (0.77% (95% KI: 0.64–0.90 / 0.68%; 95%KI: 0.44–0.93).
  - <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen:</u> Nicht stat. signifikante Vorteile unter **Sulfonylharnstoffe** (0.38%).
- FBG/ Nüchterninsulin/postprandialer Insulinwert/postprandialer Blutglukosewert:
  - Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des postprandialen Insulinwertes (40.8 mmol/l; 95% Kl 21.0 –50.6); Miglitol und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des FBG (Miglitol: 0.52 mmol/l (2 Studien; 95% Kl: 0.16–0.88 / Voglibose: 0.60 mmol/l (1 Studie; 95% Kl 0.23–0.97). Acarbose und Voglibose zeigten einen stat. signifi-

**kanten Vorteil** hinsichtlich des postprandialen **Blutglukosewertes** (Acarbose: 22 Studien; 2.32 mmol/l; KI; 95% CI 1.92–2.73 /Voglibose: 2.40 mmol/l (1 Studie; 95% KI 1.83–2.97).

- Bei einer <u>Acarbose Dosierung von mehr als 50 mg (3x täglich),</u> <u>wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse</u> hinsichtlich der glykämischen Kontrolle berichtet.
- Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: Stat. Signifikanter Vorteil unter Acarbose gegenüber Sulfonylharnstoffe, hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (24.8 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 486; 95% KI: 6.3–43.3) und Post-load Insulin (133.2 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 483;95% KI: 81.8 –184.5)).

#### Gewicht:

- Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: Acarbose zeigte stat. signifikante Vorteile hinsichtlich des BMIs gegenüber Placebo (0.17 kg/m2; 95% KI 0.08–0.26) aber nicht hinsichtlich dem Körpergewicht.
- Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: Keine stat. signifikanten Unterschiede.

#### • Nebenwirkungen:

- Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.37; 95%KI:2.60-4.36) und Miglitol (OR: 4.01; 95%KI: 1.69-9.52).
- Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.95; 95%KI: 2.00-7.80).

#### Kommentar der Autoren:

• Siehe Kommentar Cochrane Review: van de Laar (2006).

## Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2007)

- ➤ Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2006 nach primär Studien und system. Reviews (→auch Beobachtungsstudien)
  - Es wurden 28 systematische Reviews und 216 primäre Literaturquellen eingeschlossen.

#### > Ergebnisse:

- <u>Klinisch relevante Endpunkte:</u> Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (<u>Hinweis</u>: Keine ausreichende Datenlage zu diesen Endpunkten.)
- Weitere Endpunkte:
  - <u>HbAc1:</u> Die meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Metformin und Repaglinid) zeigten vergleichbare Reduktionen des HbAc1 Wertes (Absolute Reduktion: 1 %) gegenüber einer weiteren Substanz als Monotherapie. (→ Indirekte Daten zeigen das Nateglinid und Alpha-Glukosidase Inhibitoren als Monotherapie weniger wirksam waren (Absolute Reduktion: 0.5%). Kombinationstherapien zeigen eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie.

Alle oralen Antidiabtika

 Gewicht: Bei den meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe und Repaglinid) trat eine Gewichtszunahme ein (1-5 kg). Unter Metformin und Acarbose wurde kein Effekt berichtet, wenn verglichen wurde gegen Placebo.

7

 Blutdruck (Systolisch/diastolisch): Die meisten oralen Antidiabetika zeigten einen ähnlich minimalen Effekt auf den Blutdruck (<5mm Hg). Es lagen zu wenig Studien zu Meglitinide und Acarbose mit anderen oralen Antidiabetika vor um eine Aussage treffen zu können.

LDL/HDL/Triglyzeride: Thiazolidindione führten zu einem Anstieg von LDL (10 mg/dL), Metformin hingegen zeigte einen LDL senkenden Effekt (10 mg/dL). Sulfonylharnstoffe verglichen mit Repaglinid und Alpha-glukosidase Inhibitoren, zeigten ähnliche Effekte auf LDL. Zu wenige Studien bezüglich Nateglinid lagen vor um eine Aussage treffen zu können. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Meglitinid (Hinweis: zu wenig Studien), hatten nur einen geringen Effekt auf den HDL. Nur Thiazolidindione zeigten einen HDL steigernden Effekt, wenn verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Kombinationstherapien mit Thiazolidindione zeigten einen ähnlichen Effekt auf den HDL wie eine Thiazolidindione Monotherapie. Eine Kombinationstherapie ohne Thiazolidindione zeigte nur geringe Effekte auf den HDL. Die meisten oralen Antidiabetika (Pioglitazon, Metformin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose und Repaglinid) senkten den Triglyzeridwert. Rosiglitazon führte zu einem Anstieg. Zu wenig Studien lagen zu Nateglinid vor, um eine Aussage treffen zu können.

Mikrovaskuläre Komplikationen: Nur wenig Studien hierzu vorhanden. In der UKPDS Studie zeigte Glibenclamid einen verminderten Bedarf an Photokoagulation und einen schützenden Effekt hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen (kombiniert: Retinopathie plus Nephropathie), wenn verglichen wird mit konventioneller Therapie (Diät). Metformin zeigte keinen Effekt hinsichtlich Nephrophatie gegenüber der konventionellen Therapie. Unter Pioglitazon gab es Hinweise auf einen besseren Kurzzeitnutzen hinsichtlich Nephropathie gegenüber Metformin (basieren auf 2 RCTs).

 Hypoglykämien: Mehr hypoglykämische Ereignisse unter den Sulfonylharnstoffen (vor allem unter Glyburid) gegenüber anderen oralen Antidiabetika (außer Repaglinid; ähnlich hohes Risiko) (0-58 % Sulfonylharnstoffe vs. 0-21% Metformin / 0-24% Thiazolidinedione; Absolute Risikodifferenz: 5-10% wenn Sulfonylharnstoffe verglichen werden mit Metformin oder Thiazolidinedione). Glyburid/Glibenclamid zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien im Vergleich zu anderen Sulfonyhlharnstoffen (Absolute Risikodifferenz: 2%). Das Risiko war höher unter einer Kombinationstherapie mit Sulfonyhlharnstoffen, wenn verglichen wurde gegen eine Metformin oder Sulfonyhlharnstoff Monotherapie. Keine ausreichenden Daten zu Acarbose oder Nateglinid im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika.

Andere Nebenwirkungen (gastrointestinale Ereignisse, ALT-Level, kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme, Laktatazidose, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie): Mehr gastrointestinale Ereignisse unter Metformin und Acarbose gegenüber anderen oralen Antidiabetika. Keine ausreichenden Daten zum ALT-Level. Risiko auf kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme und Anämie war höher unter den Thiazolidinedione, wenn verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonyhlharnstoffen (bzw. anderen oralen Antidiabetika).

#### ➤ Kommentar FBMed:

- Zusätzliche Berücksichtigung von Beobachtungsstudien
- Teilweise basieren die Ergebnisse auf indirekten Vergleichen.

#### Bennett et al. (2011)

Update des systematischen Reviews von der Agency for Healthcare Research and Quality (2007)

> Systematische Literaturrecherche bis Dezember 2010. Es wurden seit dem vorherigen systematischen Review noch 2 RCTs und 39 weitere Studien (z.B. Beobachtungsstudien) eingeschlossen.

> Zwei zusätzlichen RCTs:

- <u>ADOPT Studie:</u> Doppelblinde Studie mit N= 4360 Patienten (mediane Studiendauer: 4 Jahre); Vergleich: Metformin, Rosiglitazon oder Glyburid.
  - o Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Versagen der Monotherapie
  - <u>Ergebnisse:</u> Es wurden in allen drei Gruppen vergleichbare
     <u>Ereignisraten hinsichtlich der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität/Morbidität und Schlaganfällen berichtet.</u>
- <u>RECORD Studie</u>: Vergleich Kombinationstherapie Rosiglitazon plus Metformin bzw. Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin plus Sulfonyhlharnstoff.
  - <u>Primärer Endpunkt:</u> Kardiovaskuläre Mortalität (einzige Studie mit diesem primären Endpunkt).
  - <u>Ergebnisse:</u> Keine Unterlegenheit von Metformin plus Sulfonylharnstoff hinsichtlich des primären Endpunktes (bestimmt durch Krankenhauseinweisungen und kardiovaskuläre Mortalität (HR: 1.08; 95%KI: 0.89-1.31).

 $\triangleright$ 

	<ul> <li>Allgemein:         <ul> <li>Ergebnisse dieses Updates mit neu eingeschlossenen Studien bestätigt die Ergebnisse des systemtischen Reviews von 2007 (siehe: AHRQ.2007).</li> <li>Keine ausreichenden Langzeitdaten zu klinisch relevanten Endpunkten</li> </ul> </li> </ul>
	wie Mortalität und Morbidität.
	➤ Kommentar der Autoren:
	<ul> <li>Viele Studien hatten einen kleinen Stichprobenumfang und wa- ren von kurzer Dauer.</li> </ul>
Monami et al. (2009)	<ul> <li>Systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht</li> </ul>
( 111,	publiziert) zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2
	➤ <u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven
	Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin (Behand-
DPP-4 Inhibitoren	lungsdauer > 12 Wochen)
VS.	<ul> <li>Endpunkte: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen</li> </ul>
V3.	Endputitie. TibATC West, Trypogrykarmen, andere Nebeliwirkungen
andere aktive Vergleichs-	> Ergebnisse (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhan-
therapien	den):
	<ul> <li>HbA1c Wert: Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbAc1 Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p&lt;0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden.  ➤ Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.</li> </ul>
	In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-
	4 Inhibitoren
	<ul> <li>einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.</li> <li>Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4</li> </ul>
	Inhibitoren in
	ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-
	Analyse  durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.
	autorigeranit werden, da nur eine Stadie verragbar war.
	Körpergewicht: DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten
	Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde
	jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren er-
	reicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-
	0,1) kg/m2; p=0.008).  Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt.
	waren keine
	> Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.
	>

- Hypoglykämie: Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden.
  - ➤ Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämischesRisiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.
- Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und
- Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwere
- Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit
- Metformin vs. 9 Patienten in den Vergleichsgruppen (alle
- behandelt mit Sulfonylharnstoffen). **Keine schweren Hypoglykämien unter**
- Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo).
- > Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in
- Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.

- Andere Nebenwirkungen: DPP-4-Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidindion.
- Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die
- DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz
- (Sulfonylharnstoff:0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-</p>
- Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien).
- ➤ Bei Metformin zeigte sich ein grenzwärtiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-
- > 1.00; p= 0.050).
  - **Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos** zwischen DPP-4- Inhibitoren und den Vergleichstherapien.
  - Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen DPP-4-Inhibitoren und den Vergleichstherapien.
  - Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.

#### Belsey et al. (2008)

- Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff-Therapie bekamen.
- 6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten

 $\triangleright$ 

➤ <u>Voraussetzung dieser Studie</u>: Unzureichende Blutzuckerkontrolle nach einer max. Behandlung mit Metformin

360

Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG, Hypoglykämierate, Gewichtszunahme

Studiendauer: ≥16 Wochen

# > Ergebnisse:

- HbA1c / FPG: Es zeigte sich ein durschnittlicher Unterschied des HbA1c-Wertes um 0.91% (0.71-1.11; p= 0.00011) und ein durchschnittlicher Unterschied des FPG von 1.8 mmol/l (95%KI: 1.1-2.5: p= 0.0026), wenn gegen den Ausgangswert verglichen wird. Die HbA1c Reduktion bewegte sich in einem Bereich von 0.57-1.50 %.
- Hypoglykämie: Der Anteil Patienten die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p<0.00001). Es zeigte sich in der gepoolten Analyse ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Hypoglykämien unter Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber den anderen Vergleichstherapien [(basierend auf 2 Studien mit Metformin allein als Vergleichstherapie, basierend auf 2 Studien mit Vergleichstherapie Sitagliptin oder</li>

Vildagliptin, basierend auf einer Studie mit Nateglinid) (OR: 5.3;

95%KI: 1.7-16.3; p= 0.03)].

 Gewichtszunahme: Keine gepoolte Analyse möglich. Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen. Studien zu Sitagliptin zeigten einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht und zwei Studien mit Thiazolidindion als Vergleichstherapie, zeigten eine Gewichtszunahme unter Thiazolidindion.

A

# Kommentar Autoren:

- Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien <u>und</u> zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich.
- Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbAc1 und FPG-Wert der Patienten (p<0.00001).</li>
- Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika außer Metformin gegeben wird.
- Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.

# Monami et al. (2008)

> Systematische Literatursuche bis 2007 nach RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin

- ➤ <u>Voraussetzung:</u> Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie
  - Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen.

Alle orale Antidiabetika

- ➤ <u>Vergleichstherapien:</u> Sulfonylharnstoffe (5 Studien), Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien), Thiazolidione (N= 3 Studien), Glinide (N= 2 Studien), GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie)
- ➤ Endpunkt: HbA1c-Wert

> Ergebnisse:

- Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oralen Antidiabetika plus
   <u>Metformin:</u> Reduktion des HbA1c Wertes lag bei 0.85 (0.78-0.94)
   unter Sulfonylharnstoff; 0.42 (0.40-0.44) unter Thiazolidione und
   bei 0.61 (0.55-0.67%) unter Alpha-Glukosidase Inhibitoren (kombinierte Analyse).
  - Nach Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes, war die Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den Thiazilidinedionen (p<0.005). Dennoch zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und den Alpha-Glukosidase Inbitoren bzw. zwischen den Alpha-Glukosidase Inhibitoren und den Thiazolidionen.</li>
  - Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden).
  - Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen: Therapieeffekt von Sulfonylharnstoffen (-0.54; 95%Kl: -0.51;-0.59) nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren (-0.61; 95%Kl: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien konnten nicht stat. analysiert werden.
- Studien zum Vergleich zwei aktiver vergleichstherapien: Sulfonylharnstoffe zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit (p<0.005) gegenüber Thiazilidinedione hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes mit einem Unterschied von 0.17% (0.16; 0.18; kombinierte Analyse). Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes berichtet.</li>
  - 6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen: Sulfonylharnstoffe zeigten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazilidinedione (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; p<0.001).

362

	>		
	Kommentare der Autoren:		
	Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapievesagen mit Metfor-		
	min.		
	<ul> <li>Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.</li> </ul>		
Phung et al. (2010)	> Systematische Literaturrecherche bis Januar 2007 nach RCTs zu Eva-		
	luation von nicht-insulinbasierte Antidiabetika in Patienten mit Typ 2 Dia-		
	betes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach		
	einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.		
	<ul> <li>Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten)</li> </ul>		
	>		
	> Ergebnisse:		
Alle oralen Antidiabetika	<ul> <li>Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; Crl:0.62-</li> </ul>		
	0.97); Glinide: 0.65; Crl: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; Crl:		
	0.66-1.08); AGIs (0.64; Crl: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78;		
	Crl: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; Crl: 0.65-1.30)] zeigen		
	ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn		
	verglichen wird gegen Placebo.		
	o Baseline HbA1c Wert < 8%: Größere Reduktionen mit Sul-		
	fonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion und DPP-4 Inhibi-		
	toren.		
	o Baseline HbA1c Wert > 8%: Größere Reduktionen mit Sul-		
	fonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.		
	<ul> <li>Dauer 12-14 Wochen: Größere Reduktion mit Sulfonylharn-</li> </ul>		
	stoffen, Gliniden, Thiazolidindion und DPP-4-Inhibitoren.		
	<ul> <li>Dauer &gt; 24 Wochen: Größere Reduktion verbunden mit Sul-</li> </ul>		
	fonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion, DPP-4 Inhibitoren,		
	AGIs und GLP-1 Agonisten.		
	<ul> <li>Thiazolidindion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit ei-</li> </ul>		
	ner Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg;		
	Crl: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; Crl: 0.46-3.28 / Thiazolidindion:		
	2.98 Kg; Crl: 0.98-3.17).		
	o GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4		
	Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem		
	neutralen Effekt assoziiert.		
	<ul> <li>Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein h\u00f6heres Risiko auf</li> </ul>		
	Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sul-		
	fonylharnstoffe: RR: 4.57; Crl: 2.11-11.45 /Glinide: RR: 7-50; Crl:		
	2.12-41.52). Thiazolidindione, GLP-1 Agonisten, Alpha-		
	Glukosidase-Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht		
	mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert,		

wenn verglichen wird mit Placebo.

# Gangij et al. (2007) ➤ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zwischen 1966-2005 nach RCTs Es wurden 21 Studien eingeschlossen. Glyburid Vergleich: Glyburid (= Synonym für Glibenclamid) Monotherapie vs. Monotherapie mit einem anderen Sekretagogum oder Insulin VS. anderes Sekretagogum oder ➤ Endpunkte: Hypoglykämierate, glykämische Kontrolle (hier: Alle Stu-Insulin dien nur im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen), kardiovaskuläre Ereignisse, Körpergewicht, Mortalität > Ergebnisse: Glyburid vs. ein anderes Sekretagogum /Sulfonylharnstoffe: Glyburid zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko mind. ein 52%ig hypoglykämisches Ereignis zu erfahren im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.52; 95%KI: 1.21, 1.92) und ein 83%ig erhöhtes Risiko gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen (RR: 1.83; 95%KI: 1.35-2.49). Die Ergebnisse zeigten eine 80%ige höhere Hypoglykämierate, im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.80; 95%KI: 1.06-3.09; I<sup>2</sup>= 76.8). Glyburid vs. andere Sulfonylharnstoffe zeigten eine 44%ig höhere Hypoglykämierate (RR: 1.44; 95%KI: 1.13-1.85). Es wurde kein signifikantes Ergebnis zu den anderen Endpunkten gefunden, wenn Glyburid gegen ein anderes Sekretagogum getestet wurde. • Glyburid vs. Insulin: **Kein stat. signifikanter Unterschied** hinsichtlich dem Hypoglykämierisiko; Insulin verbunden mit Gewichtszunah**me** (2.28 kg). Kommentar der Autoren: Vergleiche ausschließlich mit Glyburid. Teils große Variabilität zwischen den Studien hinsichtlich 'lost to follow up' (0-37%). Methode der Randomisierung und Rekrutierung selten in den Studien beschrieben. Kurze Nachbeobachtungszeit in den meisten Studien. van Avendonk et al. (2009) > Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 nach einer Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien) Es wurden 78 RCTs identifiziert. Insulintherapie Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen mit/vs. > Ergebnisse: Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und/oder Sulandere orale Antidiabetika fonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin

- Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin.
- Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie.
- Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.

 $\triangleright$ 

# ➤ Kommentar der Autoren:

- Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen.
- Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.

# Mukai et al. (2007)

Sulfonylharnstoff

vs.

Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff plus Biguanid-Derivat oder Alpha-Glukosidase Inhibitor oder Thiazolidindion ➤ Metaanalyse basierend auf einer systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 und 2004

Vergleich: Sulfonylharnstoff-Monotherapie vs.

➤ 1.) Sulfonylharnstoff plus Metformin (N=3 Studien)

➤ 2.) Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol; N= 5 Studien)

➤ 3.) Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindione (Rosiglitazon, Pioglitazon;
 N= 5 Studien)

Endpunkte: HbA1c (primär) und Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C, Gewicht (sekundär), Nebenwirkungen (Hypoglykämierate, Durchfall, Ödeme, Leberschäden)

> Ergebnisse:

- HbA1c: Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus den anderen Vergleichstherapien zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p<0.00001).</li>
- <u>Körpergewicht</u>: **Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte ein stat. signifikante Gewichtsabnahme** gegenüber einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Metformin und Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion (p= 0.01; p<0.00001).
- <u>Gesamtcholesterin</u>: Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. ausreichenden Daten.

	<ul> <li>Triglyzeride: Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion zeigte eine stat. signifikante Reduktion gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie. Gegenüber den anderen Kombinationstherapien konnte aufgrund unzureichender Datenlage nicht getestet werden.</li> <li>HDL-C &amp; LDL-C: Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte eine</li> </ul>
	stat. signifikante Abnahme hinsichtlich des HDL-C gegenüber der Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion (p=0.00001). Zu LDL-C wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.
	<ul> <li><u>Durchfall:</u> Stat. signifikant mehr Durchfälle unter Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.01).</li> </ul>
	<ul> <li>Nebenwirkungen:         <ul> <li>Hypoglykämien: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion gegenüber Sulfonylharnstoff Monotherapie (p= 0.00001).</li> <li>Ödeme: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion gegenüber Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.00001).</li> </ul> </li> </ul>
Karasik et al. (2008)	> Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2005-2007
	(sowohl Phase II als auch Phase III Studien)
	Ergebnisse (Studienergebnisse einzeln wiedergegeben):
	Studien zu Monotherapie, Initial- Kombinationstherapie und Add- on
	Therapie zeigen, dass Sitagliptin einen vorteilhaften Effekt auf die glykämische Kontrolle (nüchtern und postprandial), bei gleich-
	zeitig vergleichbarem Nebenwirkungsprofil verglichen zu Place-
	bo hat. Sitagliptin zeigt ein geringeres Risiko auf Hypoglykämien
	oder gastrointestinale Ereignisse, bei einem neutralem Effekt auf das Körpergewicht (zusätzlich positive Effekte auf den Surro-
	gatendpunkt: ß-Zellenfunktion).
Johnson et al. (2009)	> Systematische Literaturrecherche zwischen 2005 bis 2007 nach Studies zw. Vilde gliebig.
	dien zu Vildagliptin • Es wurden neun (doppel-blinde, multizentrische, parallel-Gruppen)
	RCTs eingeschlossen (2 Studien waren dose-finding-Studien und 5
	Studien waren Kombinationstherapie-Studien).
	<ul> <li>Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes (Ausgangswert vs. Wert</li> </ul>
	am Ende der Studie)
	<ul> <li>Ergebnisse: Vildagliptin zeigte stat. signifikante Reduktionen des</li> </ul>
	HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo, wenn es als Monotherapie
	oder (N= 2500; 0.6-1%) in Kombination mit anderen Glukose senkenden Substanzen eingesetzt wird (durchschnittliche Reduktion: 0.7%; N=
	Oubstanzen enigesetzt wird (durensennittilene Neduktion. 0.7 /0, N=

2119). Es gelingt Vildagliptin nicht eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, wenn verglichen wird mit Metformin oder Rosiglitazon. Unter Sitagliptin traten vermehrt Ödeme und Harnwegsinfektionen auf. Kommentar der Autoren: • Unterschiede in den Dosierungen . • In den meisten Studien kurze Studiendauer (24- Wochen). • Studienqualität zeigt teilweise Mängel (z.B.: keine Beschreibung der Randomisierung). Frederich et al. (2010) Systematische Bewertung der 8 RCTs zu Saxagliptin (Phase II und III Studien) mit N= 4607 Patienten (Saxagliptin N= 3356; Vergleichstherapie N= 1251 (Placebo N= 656; Metformin N= 328; auftitiertes Glyburid N= 267) Endpunkt: Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse ('experienced' vs. 'investigator reported') Ergebnisse: 'Experienced': Es wurden weniger (nicht stat. signifikant; RR: 0.59; 95%KI: 0.35-1.00) kardiovaskuläre Ereignisse (Krankenhauseinweisung und Todesfälle) unter Saxagliptin berichtet [(Saxagliptin (N= 3356): 38/61 (1.1%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 23/61 (1.8%)]. 'Investor reported': Unter Saxagliptin stat. signifikant seltener (kombiniert: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) (Saxagliptin (N= 3356): 23/41 (0.7%) vs. Vergleichtherapien (N= 1251): 18/41 (1.8%); Cox RR: 0.44; 95%KI: 0.24-0.82). Verblindete retrospektive 'bestätigte Ereignisse': Kombinationsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) stat. signifikant geringer unter Saxagliptin gegenüber den Vergleichstherapien [(Saxagliptin: 22/40 (0.7%) vs. Vergleichstherapien: 18 /40 (1.8%); Cox RR: 0.42; 95%KI: 0.23-0.80)]. Boussageon et al. (2012) Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Metformin vs. Diät allein, vs. Placebo, vs. Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkte: Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten): Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo.

- Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät
- Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin.
- <u>Hinweis</u>: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (l² = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie zeigte sich auch weiterhin keine Signifikanz.

### Kommentare der Autoren und FBMed:

- Wenige Studien in der Metaanalyse
- Allgemein wenige Ereignisse

# Deacon et al. (2012)

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2

<u>Vergleich</u>: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie (Studiendauer: 16-30 Wochen)

Endpunkte: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen

# Ergebnisse (basierend auf 21 Studien):

- <u>Allgemein</u>: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren
- In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001).</li>
- Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatide BID und DPP-4 Inhibitoren.
- Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatide gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatide BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001).</li>
- Hinsichtlich des K\u00f6rpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe.
- Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.

# Kommentare der Autoren und FBMed:

- Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden.
- Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.

# Goossen et al. (2012)

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2

<u>Vergleich</u>: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum

Endpunkte: Hypoglykämien, Nebenwirkungen

Ergebnisse (basierend auf 67 RCTs; davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin):

- Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum.
- Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin.
- Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).

# Kommentare der Autoren und FBMed:

- Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt.
- Allgemein wenige Ereignisse in den Studien.
- Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).

# Hemmingsen et al. (2012)

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2

<u>Vergleich</u>: Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)

# Endpunkte:

- Primärere Endpunkte: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität
- <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der unteren Extremitäten, kardiale und periphere Revaskulation, Bestätigung und Progression einer

Nephrophathie, Nierenerkrankung (Endstadium), Bestätigung und Progression einer Retinopathie, oder Fotokoagulation der Netzhaut); Nebenwirkungen, Krebs, Lebensqualität, Kosten der Intervention, Insulin Dosis, glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck

# Ergebnisse (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten):

- Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität.
- Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (2.83; 1.17-6.86).
- Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0.60%, 95% KI: -0.89; -0.31, p<0.001), Gewichtszunahme (-1.27, 95% KI:-2.07;-0.47, p=0.002) und einer Insulin Dosisreduktion (18.65 U/Tag, 95% KI: -22.70; -14.60,P<0.001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.</li>

# Kommentare der Autoren und FBMed:

- Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential.
- Hohe Heterogenität zwischen den Studien.
- Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten.
- Studien teilweise von kurzer Dauer.
- Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.

# Karagiannis et al. (2012)

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Population: Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2

<u>Vergleich</u>: DPP-4 Inhibitoren vs. Metformin-Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM

### Endpunkte:

- Primäre Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes
- <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, obere Atemwegsinfektionen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle

# Ergebnisse (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten):

- <u>HbA1c:</u> Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie.
- Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, -0.07 0.24)

Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch im Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: -1.92, -2.34; -1.49) als auch Pioglitazon (-2.96, -4.13; -1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18).

- Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen.
- Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon.
- Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren.
- Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis ,obere Atemwegsinfektionen, oder Harnwegsinfektionen.

# Kommentare der Autoren und FBMed:

- Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren.
- Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien.
- Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.

# Singh-Franco et al. (2012)

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2

<u>Vergleich</u>: Linagliptin-Monotherapie oder in Kombination vs. Placebo oder andere hypoglykämische AM (+Placebo)

# Siehe auch: **Neumiller 2012**

<u>Endpunkte:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes,FPG, Meal Tolerance Test (MTT)-Parameter, Biomarker, Gewicht, Nebenwirkungen, Studienabbrüche, Hypoglykämien

# Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 4246 Patienten):

- Wenn Linagliptin als Monotherapie oder in Kombination gegeben wurde, zeigte sich eine stat .signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes (-0.63%; p=<0.00001); und des FPG (-1.01 mmol/l; p=<0.0001); nicht aber wenn eine Monotherapie mit Linagliptin gegenüber einer Monotherapie mit Metformin getestet wurde.</li>
- Der Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von ≤7% erreichten war stat. signifikant höher unter einer Therapie mit Linagliptin (1.93; 95%KI: 1.57-2.37).
- Es zeigte sich eine kleine aber stat. signifikante Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Linagliptin (0.36 kg; p= 0.006).
- Studienabbrüche aufgrund von mangelnder Wirksamkeit traten stat.

- signifikant seltener unter einer Therapie mit Linagliptin auf, wenn verglichen wurde gegen Placebo (RR: 0.29; p<0.0001). Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, waren nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen Linagliptin und Placebo.
- Patienten die eine Therapie mit Linagliptin bekamen, zeigten ein niedrigeres Risiko auf eine Hypoglykämie, wenn gegen Placebo verglichen wurde, bei jedoch gleichzeitig hoher Heterogenität zwischen den Studien (I<sup>2</sup>= 75%).
- Es zeigten sich vergleichbare Anteile anderer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Linagliptin gegenüber Placebo (obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bluthochdruck und Rückenschmerzen).

# Kommentare der Autoren und FBMed:

- Teilweise hohes Verzerrungspotential in den Studien
- Drei Gutachter haben die Daten unabhängig extrahiert und einen Mittelwert berechnet, der für die Analyse genutzt wurde→ Möglichkeit auf eine nicht korrekte Schätzung.
- Übertragbarkeit der Ergebnisse (38,7% Asiaten; Patienten mit bestimmten medizinischen Zuständen ausgeschlossen)
- In den meisten Analysen kleiner Stichprobenumfang (<500) pro Gruppe</li>
- Publikationsbias hinsichtlich Hypoglykämien, HbA1c ≤7%, Studienabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit
- 4 Studien wiesen fehlende Daten auf
- Manche Studien adjustierten f
  ür Ausgangs HbA1c Wert, manche Studien nicht

# Scheen (2012)

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2

<u>Vergleich</u>: DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Glukose-senkenden Komparatoren (kein Placebo)

<u>Endpunkte</u>: HbA1c, FGP und postprandiale Glukose-Level, Hypoglykämien, Gewicht, Verträglichkeit

# Ergebnisse (keine gepoolten Daten; Ergebnisse deskriptiv):

- Gliptine als Monotherapie: Gliptine zeigen gegenüber Metformin eine stat. signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit, bei gleichzeitig jedoch größerer Reduktion des HbA1c-Wertes und Gewicht unter Metformin.
- Gliptine in Kombination mit Metformin: Verglichen mit Sulfonylharnstoffen, zeigt sich unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Gliptinen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes und der Erreichung eines HbA1c <7%, bei jedoch einer geringeren Inzidenz an Hypoglykämien. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist mit ei-</li>

ner Gewichtszunahme assoziiert, während unter einer Gliptintherapie entweder keine Gewichtszunahme oder eine Abnahme verzeichnet wurde.

- Gliptine in Kombination mit Sulfonylharnstoffen: Eine Kombination aus Sulfonylharnstoffen und Gliptinen zeigt einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und der ß-Zellenfunktion. Es wird ein Hinweis auf ein mögliches Auftreten an Hypoglykämien unter dieser Kombination gegeben. Es wird angeraten, bei Patienten mit moderat erhöhtem HbA1c-Wert, die eine Sulfonylharnstoff Monotherapie erhielten, die Dosierung bei einer Kombination mit Gliptinen zu reduzieren.
- Gliptine als orale Dreifachkombinationstherapie: Eine Dreifachkombinationstherapie mit Gliptinen, zusätzlich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen, zeigt stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und ß-Zellenfunktion.
- Gliptine in Kombination mit Insulin: Eine Kombination aus Gliptinen und einer Insulintherapie zeigt Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle; ohne das Hypoglykämierisiko bzw. das Gewicht zu erhöhen.
- <u>DPP-4 Inhibitoren vs. GLP-1 Agonisten (H-2-H Studien)</u>: Unter GLP-1 Agonisten zeigen sich größere Vorteile hinsichtlich des HbA1c-Wertes; bei jedoch mehr Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, wenn verglichen wird gegen DPP-4 Inhibitoren. GLP-1 Agonisten führen zu einer Gewichtsabnahme, wohingegen DPP4 Inhibitoren Gewichtsneutral sind.
- Gliptine untereinander (H-2-Studien): Kaum direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Gliptine untereinander. Aus indirekten Vergleichen zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit aller Gliptine hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes, dem Sicherheitsprofil (kein Risiko auf schwere Hypoglykämien) und der Verträglichkeit.

# Aroda et al. (2012)

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2

<u>Vergleich</u>: Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert)

Endpunkte: HbA1c, FPG, Gewicht

# Ergebnisse (basierend auf 80 Studien):

- Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben.
- Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgrup-

- pen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren).
- Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatide (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatide (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin.
- Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).

# Kommentare der Autoren und FBMed:

- Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht.
- Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien.

#### Leitlinien

# Deutsche Leitlinie (2004):

Diabetes mellitus Typ 2 (AWMF)

Hinweis: Ungültig; aktuelle Version wird erwartet

# Orale Antidiabetika:

- Metformin: Die Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas belegt. Daher und aufgrund fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien ist Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1.Wahl (↑/↑↑)
- Glibenclamid: Der Nutzen einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH) für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen "Endpunkte", plötzlicher Tod) konnte in der UKPDS am Beispiel Glibenclamid nachgewiesen werden (↑/↑↑)
  - Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme.
  - SH erscheinen für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet.
  - o Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach.
  - Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität.
  - → Sonstige Sulfonylharnstoffe: Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon nicht vor.
- Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol):
  - Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (↑).
  - Für die Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von

Blutglukose und HbA1c ausreichend belegt (↑↑). Bei Monotherapie existiert kein Risiko für Hypoglykämien und / oder Gewichtszunahme.

o Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig

→ Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, SU/ Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden. Über Miglitol liegen weniger umfangreiche Erfahrungen vor.

# • [Gitazone (Thiazolidindione), Rosiglitazon, Pioglitazon]

- Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor  $(\leftarrow \rightarrow)$ .
- Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der präund postprandialen Blutglukose- Spiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c (†). Bei der Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA1c als unter Monotherapie.
  - Wegen möglichen hepatotoxischen Effekten regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen.
  - Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Glitazonen können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde.]

# • Glinide (Repaglinid, Nateglinid):

 Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (← →). Die Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c ist ausreichend belegt (↑).Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der SH ähnlich.

# • Insulintherapie:

- Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Insulinanaloga nicht vor (← →).
- Durch Insulin kann eine Senkung des HbA1c Wertes um etwa 10% gesenkt werden (↑)
- Insulintherapie birgt das Risiko auf Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme
- Klinische Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen und der Neuropathie sowie das Hypoglykämie-Risiko im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann (↑↑)
- Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte bisher nicht nachgewiesen werden (↑↑)
- Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die primäre Monothe-

rapie bei Typ 2 Diabetes mellitus von Vorteil für den Patienten ist. Es ist aber auch falsch, Insulin als ultima Ratio der Therapie zu bezeichnen.

Insulinanaloga wie Insulin-lispro und Insulin-aspart zeigen Vorteile in der postprandialen Glucosesenkung, nicht aber zu günstigeren Hba1c Werten im Vergleich zu Normalinsulin (↑↑).

SIGN Guideline: Management of diabetes
A national clinical guideline;
Stand März 2010

# **Metformin:**

Für <u>übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</u> sollte eine Behandlung mit <u>Metformin die erste Wahl sein</u> (Empfehlungsgrad A<sup>1</sup>)

# Sulfonylharnstoffe:

 Sulfonylharnstoffe sollten <u>bei nicht übergewichtigen Patienten</u> <u>als Behandlung erster Wahl</u> in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).

(<u>Thiazolidindione:</u> Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))

# **DPP-4-Inhibitoren:**

 DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A)

# Alpha-glukosidase-Inhibitoren:

Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B).

**Meglitinide:** Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.

# Glucagon Like Peptide (GLP)-1:

- Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A).
- Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidindione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A).

# Insulin:

- Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A).
- Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A).
- Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).

**NICE Guideline:** Type 2 diabetes (Stand: 2009)

# Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:

- <u>Metformin</u>: Metformin als <u>Erstlinien-Option bei übergewichtigen Patienten</u> mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen, soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt.
- Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei Patienten die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien-Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden.
- Acarbose: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen.
- <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin):</u> Sollten als <u>Zweitlinientherapie</u> zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/Metformin Kontraindikation/Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin\* sollte als <u>Drittlinienoption</u> gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt.
- <u>Thiazolidindione:</u> Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.

- GLP-1 (Exenatide): Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt.
- Insulintherapie: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden.

\*Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin.

Evidenzbasis der Empfehlungsstufen: <u>A:</u> At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results / <u>B:</u> A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ / <u>C:</u> A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++ / <u>D:</u> Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

# Relevante Primärstudien:

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al. (2009).
  - N=4075 rekrutierte Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, davon 1704 Patienten übergewichtig, wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
  - o <u>Vergleich:</u>
    - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensivierte Therapie (Metformin; N= 342).
    - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierte Therapie mit Chlorparamid (N= 265);
       Glibenclamid (N=277) oder Insulin (N= 409) bekamen.
    - Zusätzliche Studie: Es wurden N= 537 (übergewichtige/nicht-übergewichtige)
      Patienten die mit Sulfonylharnstoffen bereits maximal ausbehandelt wurden und
      trotzdem eine FPG Progression zeigten, zu einer fortführenden Behandlung mit
      Sulfonylharnstoffen (Monotherapie; N=269) oder einer Kombinationstherapie mit
      Metformin (N=268) randomisiert.
  - o Ziel: FPG unter 6 mmol/L
  - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.
  - o <u>Hauptergebnisse:</u>
    - Vergleich von konventioneller Therapie vs. intensivierter Therapie:
      - HbA1c Wert (median): 7.4% (Metformin) vs. 8.0% (konventionelle Therapie).
      - Jedes Diabetes bezogenes Ereignis: Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 32%; 95% KI 13-47, p=0.002).
      - <u>Diabetes bezogene Mortalität:</u> **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 42%; 95%KI: 9-63, p=0.017).
      - <u>Gesamtmortalität:</u> Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 36%; 95%KI: 9-55, p=0.011).
    - Vergleich Metformin vs. intensivierte Therapie mit Chlorparamid, Glibenclamid oder Insulin:
      - Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Chlorpropamid, Glibenclamid, oder Insulin, hinsichtlich Diabetes bezogener Ereignisse (p=0·0034), der Gesamtmortalität (p=0·021), und Schlaganfällen (p=0·032).
    - Vergleich Sulfonylharnstoffen (Monotherapie) vs. Kombinationstherapie mit Metformin

- Eine frühe Gabe von Metformin zu einer Sulfonylharnstoff Therapie, zeigte gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität (96%; 95%KI: 2-275; p= 0.039).
  - → Kombinierte Analyse von Haupt- und Zusatzstudien zeigte, dass Patienten die zu einer Metformin-Gruppe zugeordnet wurden, ein stat. signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen eine Diabetes bezogene Komplikation zu erfahren (Risikoreduktion: 19%; 95%KI: 2-33; p= 0.033).
  - → Epidemiologische Bewertung (bei 4416 Patienten) zu einer möglichen Assoziation zwischen Tod durch eine Diabetes bezogene Ursache und der Therapie, zeigte kein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität, wenn Patienten mit einer Sulfonylharnstoff plus Metformin Kombinationstherapie behandelt werden (Risikoreduktion: 5%; 95%KI: -33,32; p= 0.78).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al (2009).
  - o 3867 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
  - Vergleich: Intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid oder Glipizid) oder Insulin vs. einer konventionellen Therapie (Diät).
  - Ziel: In der intensivierten Gruppe: FPG unter 6 mmol/L; in der konventionellen Therapiegruppe: Bester erreichbarer FPG.
  - o (Aggregat-)Endpunkte:
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
    - o Hauptergebnisse (nach 10 Jahren):
      - HbA1c- Wert: Eine 11 %ige Reduktion zugunsten der intensivierten Therapie (Sulfonylharnstoffe oder Insulin) gegenüber der konventionellen Therapie (7.0% (6.2-8.2) vs. 7.9% (6.9-8.8).
      - Jede Diabetes bezogene Komplikation: Stat. signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie gegenüber der konventionellen Therapie (Risikoreduktion: 12%; 95%KI: 1-21: p= 0.029).
        - Vor allem bestimmt du eine Abnahme der mikrovaskulären Folgen (25%; 95%KI: 7-40; p=0.0099).
        - Keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität und Gesamtmortalität.
        - Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpropamid, Glibenclamid oder Insulin, hinsichtlich der drei aggregierten Endpunkte.
      - Hypoglykämische Ereignisse: Es traten mehr hypoglykämische Ereignisse unter der konventionellen Therapie auf (p<0.00001). Bedeutsame hypoglykämische Ereignisse pro Jahr traten mit 0.7% in der konventionellen Therapie auf, gegenüber 1.0% unter Chlorpropamid, 1.4 % unter Glibenclamid und 1.8 % unter Insulin.

- o <u>Gewichtszunahme:</u> Stat. signifikant mehr Gewichtszunahme unter der intensivierten Therapie (Ø: 2.9 kg; p< 0.001).
  - Patienten unter Insulin nahmen mehr an Gewicht zu (4.0 kg), als Patienten unter Chlorparamid (2.6 kg) bzw. unter Glibenclamid (1.7 kg).
- Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.
  - Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
  - Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen → Nichtunterlegenheitsstudie)
    - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% Kls der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.</li>
  - Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%.
     Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin (Differenz: 0.09% (95% KI: 0.01 -0.20%). Die Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar zwischen den Gruppen. Hypoglykämische Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf. Das Körpergewicht reduzierte ich bei beiden Gruppen um durchschnittlich 0.4 kg.

# Weitere gesichtete Quellen:

- Siebenhofer et al. (2009): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review)
  - In total 8274 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ1 oder Typ 2 in 49 RCTs eingeschlossen. Die meisten RCTs waren von schlechter methodologischer Qualität (interne Studienbewertung durch die Autoren) bei teils hoher Heterogenität aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns.
  - o Dauer der Intervention: ≥. 4 Wochen.
  - <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle, hypoglykämische Ereignisse, Lebensqualität / <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Nebenwirkungen, Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Kosten.
    - ❖ Keine der Studien war darauf ausgelegt. Langzeiteffekte wie Mortalität oder Diabetes bezogene Komplikationen zu identifizieren.
  - <u>Ergebnisse zu Typ 2 Diabetes Mellitus:</u> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich des <u>HbA1c</u> (WMD: 0% (95%KI: -0.1-0.0). Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich der hypoglylämischer Ereignisse (Patient/Monat) (WMD: -0.2 (95% KI: -0.5 0.1). Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag zwischen 0 und 30.3 (Median: 0.3) Ereignisse/100 Personenjahre für kurzwirksame Insulin Analoga und zwischen 0 und 50.4 (Median:1.4) für Humaninsulin.
    - Sensitivitätsanalyse mit qualitative hochwertigen Studien (LoE: B) zeigte keine Verbessrungen von kurzwirksamen Insulin Analoga verglichen mit Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c-Wertes gegenüber Studien mit schlechterer Qualität (LoE: C).
  - Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. Angaben zu Lebensqualität.
- Horvath et al. (2009): Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review)
  - Total 8 RCTs mit N= 2293 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
    - Sechs Studien verglichen Insulin Glargin (N= 1715) gegenüber NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulin und 2 Studien verglichen Detemir (N= 578) gegenüber NPH Insulin.
  - o Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
  - <u>Primäre Endpunkte:</u> Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
  - <u>Ergebnisse</u>: Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Wertes unter Detemir (Ø-Differenz: 0.12; 95%KI: 0.01, 0.23; p= 0.029) nicht aber unter Glargin im Vergleich zu langwirksamen Insulin Analoga. Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen und der schweren Hypoglykämien zwischen langwirksamen Insulin Analoga und NPH Insulin. Stat. signifikante Unterschiede zugunsten von Glargin hinsichtlich der symptomatischen (Ø-Differenz: 0.84;95%KI: 0.75, 0.95; p= 0.0048) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø-Differenz: 0.66; 95%KI: 0.55, 0.80; p= 0.000026) im Vergleich zu NPH Insulin. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Detemir gegenüber NPH Insulin,

- hinsichtlich der Gesamt- (Ø- Differenz: 0.82; 95%KI: 0.74, 0.90; p= 0.000027) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø- Differenz: 0.63; 95%KI: 0.52, 0.76; p < 0.00001).
- Keine Angaben zu einem möglichen vorteilhaften Effekt von langwirksamen Insulin Analoga zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (und Kosten).
- Zietemann et al. (2006): Health Technology Assessment (HTA): Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes Mellitus.
  - Systematische Literaturrecherche bis 2005. Es wurden sowohl RCTs, system. Reviews/Metaanalysen als auch HTA-Berichte eingeschlossen.
  - <u>Eingeschlossen:</u> Insgesamt 38 Vollpublikationen (plus 25 zusätzliche Abstracts). Es wurden nur RCTs zu Surrogatendpunkten, nicht aber zu den Langzeitendpunkten wie Mortalität und Morbidität identifiziert.
  - <u>Ergebnisse:</u> Glitazone zeigen eine gleichwertige Wirksamkeit gegenüber Metformin im Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, bei einer teilweise leichten Überlegenheit gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffe hinsichtlich anderer Surrogatendpunkte.
- Eskesen et al. (2006): What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?
  - Systematische Literaturrecherche nach RCTs. Es wurden 20 RCTs eingeschlossen mit N= 1811 Patienten
  - Primärer Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert)
  - Vergleich: Sulfonylharnstoffe, Metformin, oder beides
  - Ergebnisse:
    - Kombinationstherapie Insulin plus Metformin, Sulfonylharnstoff oder beidem, führt zu einer vergleichbaren glykämischen Kontrolle gegenüber einer Insulin Monotherapie, bei jedoch geringeren Gewichtzunahmen unter Metformin.
    - Größere Reduktion des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon gegenüber Insulin alleine oder der Kombinationstherapie Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff. Es zeigte sich jedoch eine größere Gewichtszunahme unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon.
      - Eine Kombinationstherapie mit Glargin zeigte ein geringeres Auftreten an nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen gegenüber einer Kombinationstherapie mit NPH Insulin, bei gleichzeitig einem vergleichbaren Effekt auf den HbA1c-Wert.
- Bolen et al. (2007): Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus.
  - Siehe Ergebnisse AHRQ (2007) in Evidenztabelle.
- Richter et al. (2008): Emerging role of dipeptide peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.
  - o Siehe Ergebnisse Cochran Review von Richter et al. (2008/2009).

383

- Wane et al. (2008): Dipeptide Peptidase-4 as a new target of Action for Type 2
   Diabetes Mellitus: A systematic review.
  - Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach RCTs bei Diabetes Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) behandelt werden.

# Sitagliptin:

- Eine 24 wöchige Studie mit N= 1091 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, zeigte bei der Erstlinientherapie mit Sitagliptin und Metformin als Mono- oder in Kombinationstherapie einen vorteilhaften Effekt auf die ß-Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.
- Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimepirid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die β-Zellenfunktion. Sitagliptin führte zu einem leichten Anstieg des Körpergewichtes und der Rate an Hypoglykämie (Hinweis hier: Grund für Anstiege durch Sulfonylharnstoff). Dieselben Ergebnisse zeigte eine zusätzliche Studie (52-Wochen, N= 1172, Patienten unter unzureichender Metformin Monotherapie), mit dem Sulfonylharnstoff "Glipizid".
- Sitagliptin als Add-on zu Pioglitazon wurde in einer 24-wöchigen Studie mit N=
  175 Patienten getestet. Dabei zeigte die Kombinationstherapie eine Reduktion
  des HbA1c-Wertes von 0.70% (Range: 7.82% 7.17%). In der Kombinationstherapie erreichten 45.4% der Patienten einen HbA1c-Wert von <7%, verglichen mit 23% in der Pioglitazon Gruppe. Die Kombination Sitagliptin und Rosiglitazon wurde nicht in Studien untersucht.</li>
- Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.

# Vildagliptin:

- In einer 52-wöchigen Studie, zeigten Vildagliptin und Metformin eine HbA1c-Wert Reduktion von 1% (P< 0.001) bzw. 1.4% (≤ 0.001), bei vergleichbarem Auftreten von Nebenwirkungen (Vildagliptin: 70.1 % / Metformin: 75.4%). Unter Metformin wurde ein vermehrtes Auftreten an Durchfall, Übelkeit und Unterleibsschmerzen identifiziert.</li>
- Bei einem Vergleich von Vildagliptin mit Pioglitazon als Monotherapie (24-Wochen, N=786), zeigten beide Substanzen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes (Vildagliptin: 1.1%; p< 0.0001 / Rosiglitazon: 1.3; p<0.001). Eine größere Reduktion hinsichtlich des FPG war unter Rosiglitazon zu verzeichnen (2.2.3 mmol/L vs. 1.3 mmol/L). Unter Rosiglitazon wurde eine Gewichtszunahme identifiziert, nicht aber unter Vildagliptin. Ödeme traten unter Rosiglitazon vermehrt auf, bei vergleichbarem Auftreten an Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen.</li>
- Vildagliptin als Add-on Therapie mit Metformin bei unzureichender Metformin Monotherapie, zeigte Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. In einer Studie in der Vildagliptin als Add- on Therapie zu Pioglitazon (bei unzureichender Pioglitazon Monotherapie) getestet wurde, zeigte auch hier

Vildagliptin einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. Ergebnisse von Studien in denen Vildagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wurde (unzureichende Monotherapie mit Insulin) zeigen sich Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Hypoglykämien.

- > >
- Rao et al. (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of Cardiovascular disease or all-cause mortality?
  - Literaturrecherche nach Beobachtungsstudien zwischen 1966-2007.
    - 9 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen.
  - <u>Vergleich</u>: Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe vs. Kontrolle (z.B. Diät, Metformin Monotherapie oder Sulfonylharnstoff Monotherapie)
  - <u>Endpunkte</u>: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt [bestehend aus: Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (erstes tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität)].
  - <u>Ergebnis:</u> Die Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf den Kombinationsendpunkt (RR: 1.43; 95%KI: 1.10-1.85), wenn gegen Kontrolle verglichen wurde. Hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.

# Detaillierte Darstellung der Suchstrategie zu "Diabetes Mellitus Typ 2":

Recherchestrategie zu Diabetes (Updaterecherche)

Cochrane Library am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	3377
	with qualifier: DT	
#2	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	7191
#3	(diabetes):ti,ab,kw and (type 2):ti,ab,kw	10155
#4	(#1 OR #3)	10155
#5	(#2 OR #3)	10155
#6	MeSH descriptor Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors explode all	150
	trees	
#7	MeSH descriptor Receptors, Glucagon explode all trees	15
#8	(Dipeptidyl*):ti,ab,kw or (gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw or	2796
	(glucagon):ti,ab,kw	
#9	(#6 OR #7 OR #8)	2796
#10	(#5 AND #9)	698
#11	(#4 OR #10)	10155
#12	(#11), in 2012	27

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [0] | Trials [8] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [0] 3 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

# MEDLINE (PubMed) am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabe-	69837
	tes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND melli-	
	tus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	
	OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND	
	2[Title/Abstract]	
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title]	1298595
	OR therapeutic[Title]	
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-	37680
	analyt*[Title/Abstract]	
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR	67066
	#14	
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis;	811

	Technical Report	
#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search ((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68

# #39 58 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabe-	69837
	tes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND melli-	
	tus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	
	OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND	
	2[Title/Abstract]	
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title]	1298595
	OR therapeutic[Title]	
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-	37680
	analyt*[Title/Abstract]	
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414

#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	811
#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search ((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68
#40	Search (#7) OR #32	21592
#41	Search guideline*[Title]	42703
#42	Search (#40) AND #41	140
#44	Search (#7) OR #32 Filters: Guideline; Practice Guideline	50
#45	Search (#42) OR #44	171
#46	Search (#42) OR #44 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	20

#46 10 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen (ab Mai 2011) mit den Suchbegriffen "Diabetes" in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 86 Quellen.

# Referenzliste:

**Agency for Healthcare Research and Quality**. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2007. 13. AHRQ, 2007.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (nicht mehr gültig). Berlin: AWMF, 2004.

**Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ**. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.

**Belsey J, Krishnarajah G**. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2008; 10 Suppl 1 1-7.

Bennett WL, Maruther NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). Ann Intern Med 2011; 154 602-13.

Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akpala C, Brancati F, Bass E. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2007.

Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001204.

**Deacon CF, Mannucci E, Ahren B**. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

**Eskesen S, Kelsberg G, Hitchcock K, Lo V**. Clinical inquiries. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? J Fam Pract 2006; 55 (11): 1001-3.

Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. Postgrad Med 2010; 122 (3): 16-27.

**Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM**. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30 (2): 389-94.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: The-

rapiehinweis zu Exenatide. Vom 19. Juni 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. Juni 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 in Anlage 4 (Inhalierbares Insulin) der Arzneimittel-Richtlinie. Stand: 17. Oktober 2006. Düsseldorf: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV) vom 15. August 2005. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 18. März 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. September 2009. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Vom 7. Dezember 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss. 2010.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Vom 18. Dezember 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

**Goossen K, Graber S**. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten Guy EHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD003418.pub2.

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Horvath Karl, Jeitler Klaus, Berghold Andrea, Ebrahim Susanne H, Gratzer Thomas W, Plank Johannes, Kaiser Thomas, Pieber Thomas R, Siebenhofer Andrea Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus 2007; (2).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Stand: 06.04.2009. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Stand: 26.11.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0 Stand: 20.08.2007. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0 Stand: 15.12.2005. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1 Stand: 26.02.2009

74. Köln: Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009.

**Johnson JT, Golden KL, Braceras R**. An update of recent trials with vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes (Provisional abstract). J Pharm Technol 2009; 25 (4): 235-43.

**Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A**. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344 e1369.

Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. Curr Med Res Opin 2008; 24 (2): 489-96.

- **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E**. Comparison of different drugs as addon treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79 (2): 196-203.
- **Monami M, Marchionni N, Mannucci E**. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol 2009; 160 (6): 909-17.
- Mukai J, Tada H, Watanabe Y, Miura M, Katsuyama S, Shoji T, Mohri K, Eto M, Suzuki T. Lipids behavior and adverse effects for oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes treated with sulfonylureas alone based on systematic review. Yakugaku Zasshi 2007; 127 (10): 1747-56.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**. Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Stand: Juli 2011. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.
- **Neumiller JJ**. Pharmacology, efficacy, and safety of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2012; 46 (3): 358-67.
- **Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI**. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 (14): 1410-8.
- 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): 1672-8.
- **Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C**. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (4): 753-68.
- Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Richter Bernd, Bandeira-Echtler Elizabeth, Bergerhoff Karla, Lerch Christian Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 2008; (2).
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD002966.
- **Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I.** Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26 (7): 540-9.
- **Scheen AJ**. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. Diabetes Metab 2012; 38 (2): 89-101.
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network**. Management of diabetes. A national clinical guideline. Stand März 2010 6. Edinburgh: SIGN, 2010.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes

mellitus. Siebenhofer Andrea, Plank Johannes, Berghold Andrea, Jeitler Klaus, Horvath Karl, Narath Markus, Gfrerer Robert, Pieber Thomas R Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus Cochrane Database of Systemat 2006; (2).

**Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C**. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

**UK Prospective Diabetes Study Group**. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 96. Lancet 1998; 352 (9131): 854-65.

**UK Prospective Diabetes Study Group**. Intensive blood-glucose control with sulphonylure-as or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 97. Lancet 1998; 352 (9131): 837-53.

van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence (Structured abstract). Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28 (1): 154-63.

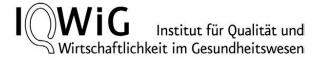
Van de Laar FA, Lucassen Peter LBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten Guy EHM, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Van de Laar Floris A, Lucassen Peter LBJ, Akkermans Reinier P, Van de Lisdonk Eloy H, Rutten Guy EHM, Van Weel Chris Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 2 John Wiley & Son 2005; (2).

Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Cardiol Clin 2008; 26 (4): 639-48.

**Zietemann V, Schwarzer R**. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus

94. Hall i T: Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, 2006.

4. Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG



IQWiG-Berichte - Nr. 161

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

# Addendum

Auftrag: A13-14 Version: 1.0

Stand: 12.04.2013

12.04.2013

# **Impressum**

# Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

# Thema:

Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin)

#### Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags:

27.03.2013

# **Interne Auftragsnummer:**

A13-14

# Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0 Fax: +49 (0)221 – 35685-1 E-Mail: <u>berichte@iqwig.de</u> Internet: <u>www.iqwig.de</u>

ISSN: 1864-2500

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

12.04.2013

# An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG1:

- Natalia Wolfram
- Thomas Kaiser
- Guido Skipka

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

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- ii -

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

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabellenv	erzeichnis	iv
Abbildun	gsverzeichnis	v
Abkürzur	ngsverzeichnis	vi
1 Hinter	rgrund	1
2 Bewei	tung	2
2.1 Vo D:	ergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glipizid/Metformin: Studie 1680C00001	2
2.1.1	Studiencharakteristika	
2.1.2	Ergebnisse	7
2.1.3	Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen	15
	ergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glimepirid/Metformin: Studie 1680L00002	16
2.2.1	Studiencharakteristika	16
2.2.2	Ergebnisse	22
2.2.3	Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen	30
2.3 Da	atenquellen für die bewerteten Studien	31
3 Litera	tur	33

12.04.2013

# Tabellenverzeichnis

S	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin)	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin)	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin, Zielpopulation)	4
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation)	5
Tabelle 5: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin)	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin)	18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin, Zielpopulation)	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation)	19
Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs.  Therapieregime Glimenicid (Studie D16801 00002, Zweifachkombination mit Metformin)	29

12.04.2013

# Abbildungsverzeichnis

Seite
Abbildung 1: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation)
Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680C00001 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation)
Abbildung 3: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 (Full Analysis Set, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation)
Abbildung 4: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680C00001 (Safety Analysis Set, Gesamtpopulation)
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680C00001 (Full analysis set, Zielpopulation)
Abbildung 6: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation)
Abbildung 7: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation)
Abbildung 8: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation)
Abbildung 9: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe < 75 Jahre alt)
Abbildung 10: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe ≥ 75 Jahre alt)
Abbildung 11: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680L00002 (Safety Analysis Set-Population, Gesamtpopulation)
Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der schweren Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 (Safety analysis set, Gesamtpopulation)
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 (Safety analysis set. Gesamtpopulation)

# Abkürzungsverzeichnis

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

12.04.2013

### 1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

### 2 Bewertung

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

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

# 2.1.1 Studiencharakteristika

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1680C00001	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie, Metformin Tagesdosis ≥ 1500 mg	Therapieregime mit Saxagliptin (N = 428) Therapieregime mit Glipizid (N = 430)  Davon Zielpopulation <sup>b</sup> : Therapieregime mit Saxagliptin (n = 234) Therapieregime mit Glipizid (n = 222)	Enrollment: 3 Wochen Lead-in: 2 Wochen Hauptbehandlung: 52 Wochen Verlängerungs- phase: 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
	te beinhalten Angaben ten verfügbaren Endpu		ıng der Relevanz für diese Nu enbewertung	tzenbewertung. Seku	ndäre Endpunkte beinha	lten ausschließlich
b: Relevante Popula	tion für die Bewertung	Patienten mit einer	Metformindosis von ≥ 1700 r	ng täglich		
N: Anzahl randomis	sierter Patienten; n: rele	vante Subpopulation	r, RCT: randomisierte kontrol	lierte Studie		

12.04.2013

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

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
D1680C00001	Saxagliptin 1 x täglich 5 mg Placebo für Glipizid Blutzuckerzielwert: Es erfolgte eine Hochtitrierung der nicht-glukosesenkenden Substanz Placebo in den ersten 18 Wochen der Behandlung in 3-wöchigen Intervallen, solange die Nüchternblutglukosewerte über > 110 mg/dL lagen* oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde (Pseudotitration)	Placebo für Saxagliptin Glipizid 5, 10, 15 oder 20 mg Blutzuckerzielwert: Die Glipiziddosis wurde in den ersten 18 Wochen der Behandlung in 3-wöchigen Intervallen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über >110 mg/dL lagen <sup>a</sup> oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde	Metformin <sup>b</sup> 1500, 2000, 2500 oder 3000 mg täglich

a: unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfzentrum b: In der Lead-in Phase wurde die aktuelle Dosis von Metformin wie folgt angepasst: die Patienten, die 1500-1999 mg Metformin erhalten haben, wurden auf 1500mg täglich umgestellt; entsprechend 2000-2499 mg auf 2000 mg täglich, 2500-2550 mg 2500 mg täglich und 3000 mg täglich. Die Dosis durfte während des Studienverlaufs nicht geändert werden.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glipizid+Metformin
$N^a$	234	221
Alter [Jahre]: MW (SD)	56,7 (9,9)	57,2 (10,0)
Geschlecht w / m [%]	46,6 / 53,4	38,9 / 61,1
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	5,8 (4,6)	5,5 (5,0)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]:		
Kategorien [n (%)]	k.A.	k.A.
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	k.A.	k.A.
Ethnische Gruppe [n (%)]	k.A.	k.A.

a: Basierend auf der Randomized analysis set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)

k.A.: keine Angabe, MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

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

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glipizid+Metformin
N <sup>a</sup>	428	430
Alter [Jahre]: MW (SD)	57,5 (10,3)	57,6 (10,4)
Geschlecht w / m [%]	50,5 / 49,5	46,0 / 54,0
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	5,5 (4,5)	5,4 (4,7)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]:		
MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]		
· < 7,0 %	99 (23,1)	105 (24,4)
□ ≥ 7,0 % bis < 8,0 %	190 (44,4)	186 (43,3)
= 8.0 % bis $< 9.0 %$	93 (21,7)	105 (24,4)
□ ≥ 9,0 <b>%</b>	46 (10,7)	34 (7,9)
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	1937,9 (484,8)	1882,6 (453,7)
Ethnische Gruppe [n (%)]		
<ul> <li>Kaukasisch</li> </ul>	352 (82,2)	362 (84,2)
<ul> <li>Asiatisch</li> </ul>	73 (17,1)	65 (15,5)
<ul> <li>Schwarz / afroamerikanisch</li> </ul>	1 (0,2)	0 (0,0)
andere	2 (0,5)	3 (0,7)

a: Basierend auf der *Randomized analysis set-*Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation).

### Studiendesign

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

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

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

MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

12.04.2013

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

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

### Studienpopulation

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

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

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

### Zusammenfassung

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

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

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

### 2.1.2 Ergebnisse

### Blutzuckersenkung: HbA1c

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

12.04.2013

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

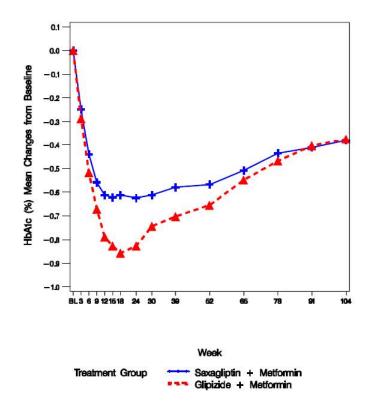


Abbildung 1: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation).

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

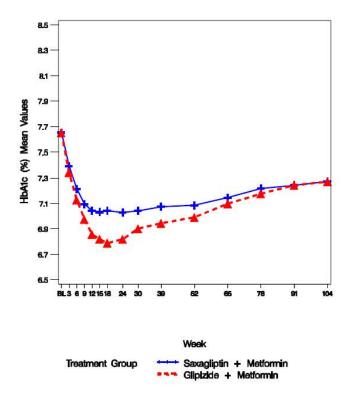


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680C00001 (*Full Analysis Set*, LOCF, Gesamtpopulation).

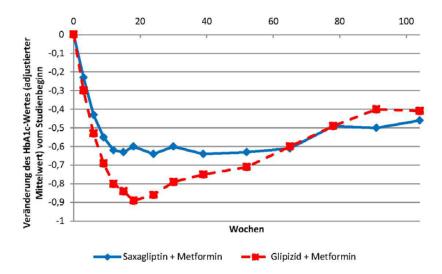


Abbildung 3: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 (Full Analysis Set, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation).

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

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

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

# Hypoglykämien

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

Gesamtpopulation der Studie D1680 C00001. Dargestellt sind mangels besserer Daten alle als Hypoglykämien beschriebenen Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad und unabhängig davon, ob sie durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden oder nicht. Es sind also vermutlich auch für die Bewertung nicht relevante Ereignisse enthalten. In Abbildung 5 ist der zeitliche Verlauf aller bestätigten Hypoglykämien (nicht nur Erstereignisse) in der Zielpopulation (operationalisiert als symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert  $\leq 50~\text{mg/dL}$ ) dargestellt.

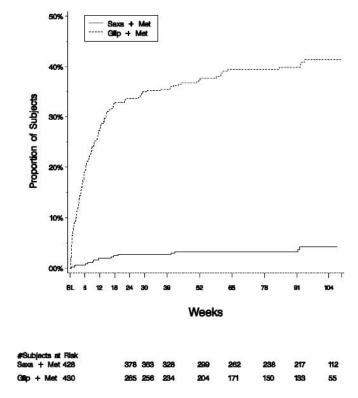
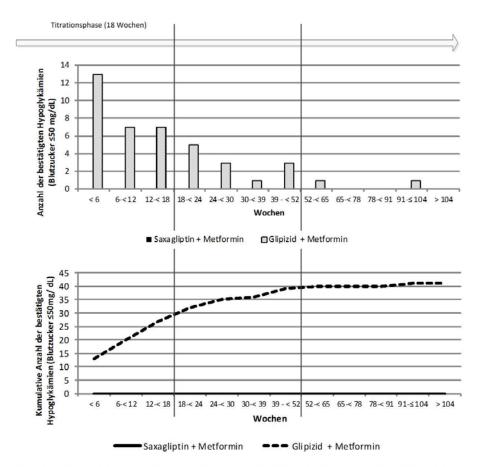


Abbildung 4: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680 C00001 (Safety Analysis Set, Gesamtpopulation).



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

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

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

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

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

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

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

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

### Weitere Endpunkte

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

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

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

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt		herapieregime diptin+Metformin		herapieregime pizid+Metformin	Saxagliptin vs. Glipizid
	Nª	Patienten mit Ereignissen n (%)	Nª	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	Für die	Zielpopulation lagen l	keine Daten	vor. Daten für die Ge	samtpopulation:
	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	-
Kardiale Ereignisse <sup>b</sup>	Für die	Zielpopulation lagen l	keine Daten	vor. Daten für die Ge	samtpopulation:
	428	13 (3,0)	430	10 (2,3)	-
Zerebrale Ereignisse	Für die	Zielpopulation lagen l	keine Daten	vor. Daten für die Ge	samtpopulation:
Erkrankungen des Nervensystems <sup>e</sup>	428	5 (1,2)	430	5 (1,2)	-
Gesundheitsbezogene	Lebenso	ualität			
	Nicht e	rhoben			
Nebenwirkungen					
Hypoglykämien					
Schwere Hypoglykämien <sup>d</sup>	234	k.A.	222	k.A.	k.A.
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dL)	234	0 (0,0)	222	23 (10,4)	Peto OR*: 0,12 [0,05; 0,27] p < 0,001 <sup>f</sup>
HbA1c-Veränderung	Angabe	en zum HbA1c-Wert ir	n Studienve	rlauf siehe vorhergeh	ende Abbildungen
Pankreatitis	Für die	Zielpopulation lagen l	keine Daten	vor. Daten für die Ge	samtpopulation:
	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	-
Gesamtrate UE	234	159 (67,9)	222	166 (74,8)	-
Gesamtrate SUE	234	29 (12,4)	222	30 (13,5)	RR <sup>e</sup> : 0,92 [0,57; 1,48] p = 0,775 <sup>f</sup>
Therapieabbrüche wegen UE <sup>g</sup>	234	16 (6,8)	222	12 (5,4)	RR <sup>e</sup> : 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557 <sup>f</sup>

(Fortsetzung)

12.04.2013

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

Endpunktkategorie Endpunkt			Therapieregime Glipizid+Metformin			Saxagliptin vs. Glipizid	
	Na	Patienten mit Ereignissen n (%)		Na	Ereig	ten mit nissen %)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Ergänzender Endpun Körpergewicht	kt						
Gewichtszunahme von mindestens 7% <sup>h</sup>	234	2 (	0,9)	220	17 (	(7,7)	Peto OR*: 0,18 [0,07; 0,45] p < 0,001 <sup>f</sup>
Änderung des Körpergewichts in kg <sup>i</sup>	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz:
	232	91,6 (1,2)	-1,7 (0,3)	220	90,4 (1,3)	1,3 (0,3)	-2,9 [-3,7, -2,1] p < 0,001

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: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC "Herzerkrankungen". Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse für die Zielpopulation vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.
- c: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC "Erkrankungen des Nervensystems". Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.
- d: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar, siehe auch vorhergehender Text.
- e: Eigene Berechnung, asymptotisch
- f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).
- g: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.
- h: LOCF-Auswertung der FAS-Population.
- i: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte (LOCF-Auswertung der FAS-Population). FAS: Full analysis set, ITT: Intention-to-treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.

### 2.1.3 Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

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

12.04.2013

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

### 2.2.1 Studiencharakteristika

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1680L00002	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit stabiler Metformin- Dosis als Monotherapie.	Therapieregime mit Saxagliptin (N = 360) Therapieregime mit Glimepirid (N - 360)  Davon Zielpopulation <sup>b</sup> : Therapieregime mit Saxagliptin (n = 190) Therapieregime mit Glimepirid (n = 171)	Enrollment: 2 Wochen Lead-in: 2 Wochen Behandlungsphase 52 Wochen	152 Studienzentren in 13 Ländern in Europa 10/2009 – 06 / 2012	Primär: Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wer < 7% ohne bestätigte oder sehwere Hypoglykämien erreichten Sekundär: Lebensqualität, Hypoglykämien, unerwinschte Ereignisse
Angaben zu relevan b: Relevante Popula	ten verfügbaren Endpur tion für die Bewertung:	nkten für diese Nutz Patienten mit einer	ang der Relevanz für diese Nu enbewertung. Metformindosis von ≥ 1700 r ı; RCT: randomisierte kontrol	ng täglich	ndäre Endpunkte beinha	alten ausschließlich

12.04.2013

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

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

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

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glimepirid+Metformin		
N <sup>a</sup>	190	171		
Alter [Jahre]: MW (SD)	71,8 (5,3)	72,1 (5,1)		
Geschlecht w / m [%]	40,5 / 59,5	36,3 / 63,7		
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	9,1 (7,0)	8,7 (6,9)		
HbA1c-Wert zum Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,6 (0,7)	7,7 (0,6)		
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]:				
Kategorien [n (%)]	k.A.	k.A.		
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	k.A.	k.A.		
Ethnische Gruppe [n (%)]	k.A.	k.A.		

a: Basierend auf der *Randomized analysis set-*Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation).

k.a.: keine Angabe, MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

12.04.2013

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

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glimepirid+Metformin		
Nª	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)		
$\geq$ 7,0 bis < 8,0	237 (65,8)	229 (63,6)		
$\geq$ 8,0 bis < 9,0	64 (17,8)	74 (20,6)		
≥ 9,0	17 (4,7)	13 (3,6)		
nicht berichtet	1 (0,3)	1 (0,3)		
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	1646,8 (705,3)	1571,7 (670,6)		
Ethnische Gruppe [n (%)]				
Kaukasisch	352 (97,8)	355 (98,6)		
Asiatisch	1 (0,3)	1 (0,3)		
Schwarz	1 (0,3)	0 (0,0)		
andere	6 (1,7)	4 (1,1)		

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

### Studiendesign

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

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

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

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

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

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

### Studienpopulation

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

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

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

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

# Zusammenfassung

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

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

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

# 2.2.2 Ergebnisse

## Blutzuckersenkung: HbA1c

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

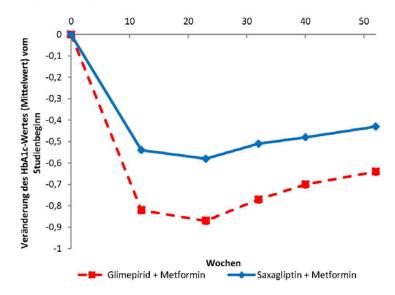


Abbildung 6: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation).

12.04.2013

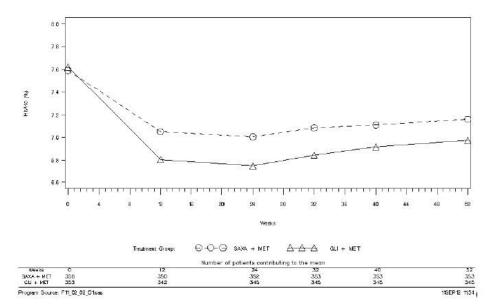


Abbildung 7: Verlauf des HbA1e-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation).

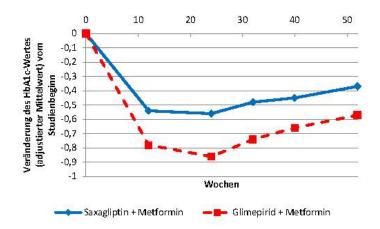


Abbildung 8: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation).

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

12.04.2013

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

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

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

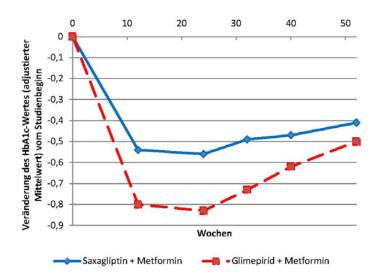


Abbildung 9: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe < 75 Jahre alt).

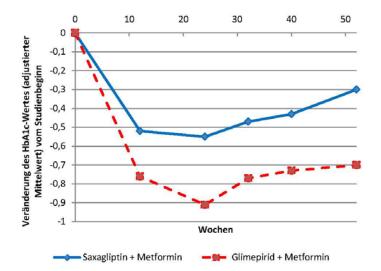


Abbildung 10: Veränderung des HBA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe ≥ 75 Jahre alt).

12.04.2013

# Hypoglykämien

Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiert erwartungsgemäß mit dem beschriebenen Verlauf der Blutzuckersenkung. Abbildung 11 zeigt die Zeit bis zum Auftreten eines ersten hypoglykämischen Ereignisses (Kaplan-Meier-Kurve) in der Gesamtpopulation der Studie D1680L00002. Dargestellt sind sowohl für die Bewertung relevante schwere Hypoglykämien³ als auch (mangels besserer Daten) symptomatische oder asymptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 54 mg/dL⁴. Die letzten enthalten also vermutlich auch für die Bewertung nicht relevante Ereignisse. In Abbildung 12 und Abbildung 13 ist der zeitliche Verlauf der patientenrelevanten Hypoglykämien (nicht nur Erstereignisse) in der Gesamtpopulation dargestellt (operationalisiert als schwere³ Hypoglykämien [Abbildung 12] und als bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dL [Abbildung 13]).

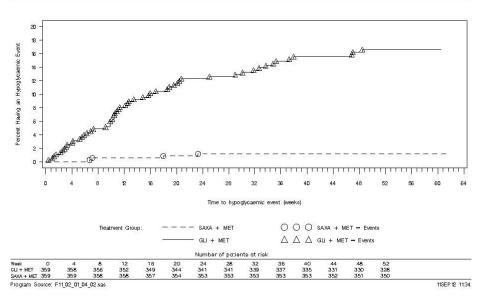


Abbildung 11: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680L00002 (*Safety Analysis Set*-Population, Gesamtpopulation).

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

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

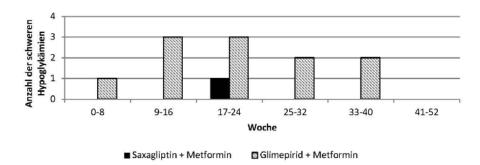


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der schweren Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 (*Safety analysis set*, Gesamtpopulation).

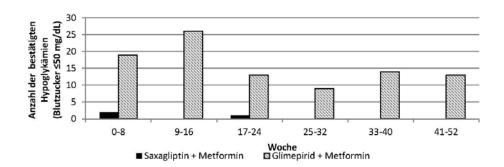


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 (*Safety analysis set*, Gesamtpopulation).

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

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

12.04.2013

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

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

### Weitere Endpunkte

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

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

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

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

12.04.2013

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

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

(Fortsetzung)

12.04.2013

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin+Metformin		Therapieregime Glimepirid+Metformin			Saxagliptin vs. Glimepirid		
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Ergänzender Endpur Körpergewicht	ıkt							
Gewichtszunahme von mindestens 7%	187	5 (	2,7)	166	3 (1,8)		RR <sup>g</sup> : 1,48 [0,36; 6,10] p = 0,619 <sup>b</sup>	
Änderung des Körpergewichts in kg <sup>k</sup>	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	tudien- seginn ende	Mittelwert- differenz:	
	189	84,1 (1,2)	-0,58 (0,2)	167	83,1 (1,2)	0,96 (0,2)	-1,5 [-2,2, -0,9] p = k. A.	

- a: Randomized Analysis Set Population (definiert als alle randomisierten Patienten)
- b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).
- c: Safety Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation).
- d: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC "Herzerkrankungen". Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse für die Zielpopulation vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.
- e: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC "Erkrankungen des Nervensystems". Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.
- f: Nach Baseline-Wert adjustierte Mittelwerte Auswertung der *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, asymptotisch.
- h: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.
- i: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
- j: LOCF-Auswertung der FAS-Population.
- k: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte LOCF-Auswertung der FAS-Population. FAS: Full analysis set, ITT: Intention-to-treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.

# 2.2.3 Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

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

### 2.3 Datenquellen für die bewerteten Studien

### Studie D1680C00001

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

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

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

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

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

12.04.2013

### Studie D1680L00002

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

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

#### 3 Literatur

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 09.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-
- 16 Saxagliptin Metformin Nutzenbewertung 35a SGB V.pdf.
- 2. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze2,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 3. Sanofi-Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 08.04.2013]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 4. Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.
- 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07 Rapid-Report Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
- 7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364-1379.
- 8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
- Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online].
   10.2010 [Zugriff: 02.04.2013]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 152:
   Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16. 2013. [Demnächst verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/">http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/</a> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].