Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Saxagliptin

Vom 1. Oktober 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 23
4. Verfahrensablauf 23
5. Beschluss 25
6. Anhang 43

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 43

B. Bewertungsverfahren 57

1. Bewertungsgrundlagen 57
2. Bewertungsentscheidung 57

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 57

2.2 Nutzenbewertung 57

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 57

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 57

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 57

2.2.4 Therapiekosten 57

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 58

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 58
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 64
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 65
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 65
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 67

5.1 Stellungnahme von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der AstraZeneca GmbH 67
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 203
5.3 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V. 248
5.4 Stellungnahme der AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) 268
5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 278
5.6 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 290
5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH 330
5.8 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 339
5.9 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 351
5.10 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 361
5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 374
D. Anlagen 395
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 395
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 456

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Abs. 6 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel, § 16 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) kann der Gemeinsame Bundesausschuss auf Antrag seiner Mitglieder oder der in § 139b Abs.1 Satz 2 SGB V genannten Organisationen und Institutionen für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel (Arzneimittel im Bestandsmarkt) eine Nutzenbewertung veranlassen.

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 Abs. 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

Mit Beschluss vom 7. Juni 2012 hat der G-BA eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs.6 SGB V i. V. m. 5. Kapitel, § 16 VerfO für den Wirkstoff Saxagliptin veranlasst. Der Beschluss wurde dem pharmazeutischen Unternehmer zum 30. September 2012 zugestellt. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage eines Dossiers wurde der 31. Dezember 2012 festgelegt. Mit Beschluss vom 17. Januar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Frist zur Vorlage eines Dossiers für den Wirkstoff Saxagliptin bis zum 31. März 2013 verlängert. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für die Vorlage des Dossiers und den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Saxagliptin ist somit der 1. April 2013.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 6 VerfO am 28. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, dem Addendum A13-14 zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 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 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin (Onglyza®) gemäß Fachinformation (Stand Februar 2013):

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

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.[1]

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

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.

[1] Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse 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.

   Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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.

<u>a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

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

1. 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 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 die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
   Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Humaninsulin ist eine Reduktion

[2] 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.
[3] 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.

diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4]. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013), Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) sowie Lixisenatid (vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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. 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 ist dieser zurzeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

   In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist[5].

   Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.
   Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie, eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem anderen DPP-4-Inhibitor betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, für die eine Sulfonylharnstofftherapie aufgrund eines Hypoglykämierisikos nicht angewendet werden kann, nämlich bei Patienten mit höherem Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen, und für die in der Praxis der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin / Humaninsulin entscheidet.

Die Patientengruppen, für die ein besonderes Hypoglykämierisiko besteht, lassen sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Die Einstellung dieser Patienten soll besonders vorsichtig erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von Sulfonyl-

[4] 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.
[5] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

harnstoffen ausgeschlossen ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird zudem die Therapiesituation im Dossier nicht näher beschrieben oder von anderen Therapiesituationen abgegrenzt, in denen eine Behandlung mit Insulin angezeigt ist.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich zur Kombination aus Metformin und einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Saxagliptin in der Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

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

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie mit Insulin zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika oder Inkretinmimetika. In der vorliegenden Zulassungskonstellation von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist die Anwendung von Metformin ungeeignet, folglich ist Metformin als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.

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 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 die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
   Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

   Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

   Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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. 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.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie, eine Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, für die in der Praxis der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin/ Humaninsulin entscheidet. Es fehlt insbesondere an eindeutigen Unterscheidungsmerkmalen der Population, für die Insulin noch nicht angezeigt ist, gegenüber der Population, für die Insulin angezeigt ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird zudem die Therapiesituation im Dossier nicht näher beschrieben oder von anderen Therapiesituationen abgegrenzt.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich zur Kombination aus Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Saxagliptin in der Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

<u>c) Dreifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

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

1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika.
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 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. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[2, 3, 4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. 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.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie, eine Kombinationstherapie aus Metformin, Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, für die in der Praxis der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin / Humaninsulin entscheidet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird diese Therapiesituationen im Dossier nicht näher beschrieben oder von anderen Therapiesituationen abgegrenzt, in denen eine Behandlung mit Insulin angezeigt ist.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich zur Kombination aus Metformin, Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Saxagliptin in der Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

d) Kombination Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit und ohne Metformin) allein, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

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

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

Zu 1. – 4. Siehe Ausführungen zu c)

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Insulin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können, betrachtet. Für diese alternative Vergleichstherapie werden im Dossier weder eine hinreichende Begründung noch Daten für diese Patientenpopulation dargelegt.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin wäre die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin allein.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Saxagliptin plus Insulin vs. DPP-4-Inhibitoren plus Insulin als alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung von Saxagliptin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Saxagliptin wie folgt bewertet:

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studie D1680L00002 für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid) sowie die Studie D1680C00001 für den Vergleich zur Kombination von Metformin und Glipizid. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren

Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Beide Studien lagen bereits für die Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/ Metformin vor. Die Auswertungen der Studiendaten sind folglich sowohl der Nutzenbewertung A13-01 und zudem der Nutzenbewertung A12-16 und dem entsprechendem Addendum A13-14 zur Nutzenbewertung zu entnehmen.

Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, 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 2500 mg 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) um jeweils 1 mg aufdosiert.

In der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden 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 im Interventionsarm über den gesamten Studienverlauf 1-mal täglich 5 mg Saxagliptin 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. Die Studie bestand aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen und einer Verlängerungsphase von weiteren 52 Wochen.

Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell 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.

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre zusätzlich metaanalytisch ausgewertet. In der Studie D1680L00002 waren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, während in der Studie D1680C00001 auch Patienten unter 65 Jahre eingeschlossen waren. Deshalb wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre in die Metaanalyse einbezogen und ausgewertet.

Beide Studien unterscheiden sich in der Studiendauer sowie in den Einschlusskriterien hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert. Zudem war die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant, dagegen in der Studie D1680C00001 nicht.

Deshalb erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen.

Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet:

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu 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 plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar.

Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plusMetformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch 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 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]).

Lebensqualität

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.

In der Studie D1680L00002 wurde zur Messung der Lebensqualität Daten mit EQ-5D-Fragenbogen erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht weiter analysiert. Aus den Studiendaten zeigte sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zu Ungunsten von Saxagliptin (-1 [-1,1;-0,9] p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges’ g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes (Hedges’g: -0,061 [-0,214, 0,092] zeigte einen nicht relevanten Gruppenunterschied.

Nebenwirkungen

Hypoglykämien:

In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxaglitpin plus Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie **D1680C00001** verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, tatsäch-

lich 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.

In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Es lagen zu schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05]; p = 0,061) 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 (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus.

Gewichtszunahme:

Im Saxagliptin plus Metformin-Arm der Studie **D1680C00001** hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (6 vs. 37; RR: 0,16; 95 %-KI: [0,07; 0,38]; p < 0,001).

In der Studie **D1680L00002** ergaben sich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

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 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.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin plus 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. gegenüber der Therapie mit 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.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten ≥ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe ≥ 75 nicht valide interpretierbar.

Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von < 7 % im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.[6]

Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist. 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 plus 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 medizini-

[6] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis-senschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

schen 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 plus 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 des chronischen Verlaufes 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 2014 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens in Analogie zum Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin bis zum 1. Oktober 2015 für gerechtfertigt.

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff

Für Patienten, die mit einer oralen Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Dies wird wie folgt begründet:

Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien (eine Studie auf der Saxagliptin-Seite, fünf Studien auf der Komparator-Seite) sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Studie CV181040

Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie CV181040 erfüllt nicht die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation. In der Studie wurden Patienten mit einer nicht maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung eingeschlossen. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Dies

bedeutet nach Auskunft der Zulassungsbehörden ein Ausschöpfen der maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung, auch wenn die maximale Verträglichkeit nicht explizit im Anwendungsgebiet erwähnt ist. In der Studie wurde, nach Einschluss der Patienten, die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert. Dies deutet darauf hin, dass die maximal verträgliche Sulfonylharnstoffdosierung vor Studienbeginn nicht erreicht war. Somit war die Studie nicht geeignet die zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, zu beantworten.

Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass die Patienten für die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheinen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation.

Auf der Komparator-Seite wurden folgende Studien für den indirekten Vergleich herangezogen:

Shank et al., 1995

Bei dieser Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte zweiphasige Studie monozentrische Studie, bei der die eingeschlossenen Patienten mit einer maximal verträglichen Sulfonylharnstoff-Dosis vorbehandelt wurden. In der zweimonatigen Phase I erfolgte eine Umstellung auf eine Glipizidbehandlung. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase II, eine offene Studienphase, betrachtete den Vergleich Insulin versus Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Insulin, war mit drei Monaten aber zu kurz und damit ungeeignet für einen Vergleich mit der sechsmonatigen Studie CV181040. Diese Mindeststudiendauer ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin – Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Zudem ist aus der Publikation nicht zu entnehmen, ob die verwendete Glipiziddosis 20 mg oder 40 mg entsprach. Eine 40 mg Dosierung täglich wäre nicht zulassungskonform.

Birkeland et al., 1994

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene monozentrische Studie, die aus einer dreimonatigen Run-In-Phase und einer zwölfmonatigen Behandlungsphase besteht. Die Patienten waren entweder vobehandelt mit Diät alleine oder mit Glibenclamid (mikronisierte Form) in einer täglichen Dosis von 1,75 – 10,5 mg. Im weiteren Studienverlauf konnte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert werden. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes vorbehandelt. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet.

Des Weiteren wurde in der Studie Glibenclamid in mikronisierter Form angewendet. Da unklar ist, ob in der Studie CV181040 ebenfalls diese Darreichungsform verwendet wurde ist der Brückenkomparator (Glibenclamid) für eine Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht geeignet.

Nathan et al., 1999

Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, monozentrische, neunmonatige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit

war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet.

Turner et al., 1998 (UKPDS)

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, sechsjährige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Somit entsprach die Mehrheit der Patienten nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation.

Tovi et al., 1998

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, monozentrische, zwölfmonatige Studie bei der Patienten über 70 Jahre mit Verdacht auf sekundäres Therapieversagen bei Behandlung mit hohen Dosen an Sulfonylharnstoffen (7- 10,5 mg Glibenclamid, 10 – 15 mg Glipizid) eingeschlossen wurden. Angaben wie viele Patienten Glibenclamid oder Glipizid erhalten haben fehlen.

Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vor.

c) <u>Dreifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin</u>

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin-Metformin und einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung behandelt werden, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Dies wird wie folgt begründet:

Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo).

Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie D1680L00006 erfüllt die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation und des Studiendesigns. In der Studie wurde die Dreifachkombinations- therapie aus Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff mit der Zweifachkombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff (plus Placebo) verglichen. Unklar bleibt allerdings wie groß der Anteil der Patienten ist, der mit Metformin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (extended release) behandelt wurde.

Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (Calle-Pascuale 1995; Kavapil 2006, Malone 2003) untersuchten nicht die für die vorliegende Fragestellung geeignete Patientenpopulation. Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin plus Metformin in

Kombination mit Sulfonylharnstoff ist, „… wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [hat]“. In keiner der Studien wurden Patienten eingeschlossen, die die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs erhalten haben. Teilweise war die eingesetzte Metformindosis submaximal (850 mg in Calle-Pascuale 1995) oder der eingesetzte Sulfonylharnstoff wurde während des Studienverlaufes noch hochtitriert (Kavapil 2006, Malone 2003).

Da die Anwendung der Kombination von Saxagliptin, Metformin und eines Sulfonylharnstoffes gemäß Zulassung die Ausschöpfung der verträglichen Metformin und Sulfonylharnstoff-Dosen voraussetzt, ist davon auszugehen, dass mindestens die zuvor gegebene Dosis auch als maximal verträgliche Dosis anzusehen ist. Sofern während der Studie die Dosis des Sulfonylharnstoffs weiter hochtitriert werden konnte, ist die Anwendungsvoraussetzung für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, dass trotz maximal verträglicher Dosis des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, nicht erfüllt. Zudem fehlen Angaben zu den eingesetzten Sulfonylharnstoffen.

Patienten, bei denen eine verträgliche Dosis von Metformin und des Sulfonylharnstoffs noch nicht voll ausgeschöpft worden ist, befinden sich möglicherweise in einem früheren Krankheitsstadium als die Patienten, die trotz maximal verträglicher Dosen dieser Wirkstoffe eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen.

Zudem wurde in den Studien eine Optimierung der Insulintherapie nicht oder nur eingeschränkt ermöglicht. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie angepasst. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten lassen die Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Darüber hinaus war die Studiendauer mit jeweils < 24 Wochen zu kurz. Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin-Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

d) Kombination Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin)

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt.

Studie CV181057

In dieser Studie CV181057 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.

Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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.

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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin.

Studie D16080C00007

In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde.

Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine

Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde.

Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist.

In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

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

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

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen veröffentlichten Patientenzahlen der für die Behandlung mit Gliptinen infrage kommenden Patientengruppen, berücksichtigt der G-BA die in den bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

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 Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren (u.a. Saxagliptin) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP1-basierten Therapie (u.a. Saxagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 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.

Saxagliptin wird einmal täglich 5 mg eingenommen. 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.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Anfangsdosis von Glimepirid in der Monotherapie beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Gemäß Fachinformation[7] 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.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apotheken-

[7] Fachinformation zu Insuman® Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

verkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

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 und Lanzetten 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, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten 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

Die pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb KGgA/ AstraZeneca GmbH haben mit Schreiben vom 15. Juni 2012 eingegangen am 21. Juni 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. August 2012 statt.

Die pharmazeutischen Unternehmer haben am 7. März 2013 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 28. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahren gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 VerfO des Wirkstoffs Saxagliptin ist der 1. April 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. März 2013 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 zum Wirkstoff Saxagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 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 10. September 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. August 2013 3. September 2013 17.September 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 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 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1) wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt:

Saxagliptin

Beschluss vom: 1. Oktober 2013
In Kraft getreten am: 1. Oktober 2013
BAnz AT 12.11.2013 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand Februar 2013)

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

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.[1]

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

[1] Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V.

Studienergebnisse nach Endpunkten[2]:

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
D1680C00001	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	1,96[4] [0,39; 9,78] p = 0,428
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	1 (0,3)	1,00[4] [0,06;16,02] p > 0,999
Morbidität					
Kardiale Ereignisse[5]					
D1680C00001	428	13 (3,0)	430	10 (2,3)	RR: 1,31 [0,58; 2,95] p = 0,529
D1680L00002	359	10 (2,8)	359	9 (2,5)	RR: 1,11 [0,46; 2,70] p = 0,881
Zerebrale Ereignisse [6]					
D1680C00001	428	5 (1,2)	430	5 (1,2)	RR: 1,00 [0,29; 3,45] p > 0,999
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	4 (1,1)	0,30[4] [0,5;1,74] p = 0,186

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)	Interven-tion vs. Kontrolle

[2] Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 13-01 vom 27. Juni 2013
[3] Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation) sofern nicht anders angegeben.
[4] Peto-OR
[5] Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.
[6] Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin			Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)			Interven-tion vs. Kontrolle
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
D1680C00001	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	EQ-5D VAS[7]						
	N	Studien-beginn MW (SE)	Änderung Studien-ende MW (SE)	N	Studien-beginn MW (SE)	Änderung Studien-ende MW (SE)	Mittel-wert-differenz
	334	73,7 (1,1)	0,6 (0,9)	327	73,3 (1,1)	1,6 (0,9)	-1 [-1,1;-0,9] <0,0001

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
	Gesamt N[8]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate UE					
D1680C00001[9]	428	284 (66,4)	430	275 (64,0)	n.a.
D1680L00002[10]	359	213 (59,3)	359	213 (59,3)	n.a.
Gesamtrate SUE					
D1680C00001[10]	428	54 (12,6)	430	55 (12,8)	RR = 0,99 [0,69; 1,40] p = 0,955[11]
D1680L00002[10]	359	41 (11,4)	359	32 (8,9)	RR = 1,28 [0,83; 1,99] p = 0,289
Therapieabbrüche wegen UE					
D1680C00001[10]	428	21 (4,9)	430	24 (5,6)	RR = 1,26 [0,61; 2,61]

[7] 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).
[8] Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation) sofern nicht anders angegeben.
[9] Hierbei wurden Hypoglykämien nicht erfasst.
[10] Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.
[11] Unbedingter exakter Test.

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
	Gesamt N[8]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
					p = 0,557
D1680L00002[10]	359	16 (4,5)	359	11 (3,1)	RR = 1,45 [0,68; 3,09] p = 0,374[6]
Hypoglykämien					
Schwere Hypoglykämien					
D1680C00001[12]	428	k.A.	430	k.A.	k.A.
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	6 (1,7)	Peto OR = 0,24 [0,05; 1,05] p = 0,061
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dL)					
D1680C00001	428	0	430	43 (10,0)	0,12[4] [0,07; 0,23] p < 0,001
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	36 (10,0)	0,14[4] [0,07; 0,26] p < 0,001
Pankreatitis					
D1680C00001	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	p > 0,999
D1680L00002[7]	359	0	359	0	n.b.
Nierenfunktionsstörungen Unerwünschte Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“					
D1680C00001	428	20 (4,7)	430	28 (6,5)	RR = 0,72 [0,41; 1,25] p = 0,244
D1680L00002[7]	359	11 (3,1)	359	10 (2,8)	RR = 1,10 [0,47; 2,56] p = 0,889[6]

HbA1c-Veränderung[13]
Ausgangswert

[12] Ergebnisse aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar, Operationalisierung in Studie umfasst auch hypoglykämische Ereignisse ohne schwerwiegende neurologische Symptome (z.B. Koma) und solche, die zwar Fremdhilfe aber keine medizinischen Maßnahmen benötigen.

[13] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	
Studie	Gesamt N[3]	MW (SE)	Gesamt N[3]	MW (SE)
D1680C00001	423	7,65 % (0,044)	423	7,65 % (0,041)
D1680L00002	353	7,59 % (0,035)	345	7,62 % (0,035)
Änderung von Baseline zu Woche 52				
	Intervention Saxagliptin + Metformin	**Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin**		
Studie	Veränderung MW[14] (SE)	Veränderung MW[14] (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]	
D1680C00001	-0,57 (0,040)	-0,66 (0,040)	0,09 (0,056) [-0,02; 0,20]	
D1680L00002	-0,44 (0,036)	-0,64 (0,036)	0,20 (0,051) [0,10; 0,30]	
Änderung von Baseline zu Woche 104				
Studie	Veränderung MW[10] (SE)	Veränderung MW[10] (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]	
D1680C00001	-0,38 (0,040)	-0,38 (0,040)	-0,00 (0,057) [-0,11; 0,11]	

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; vs.= versus

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)*

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

[14] Adjustiert nach Ausgangswert.

1. *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit und ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 450 000 - 650 000 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 Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin) unter folgendem Link freizugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf

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

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierten Therapie (u.a. Saxagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)[16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Metformin[18]	1000 mg	180	365 - 1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid[17] oder Glimepirid	3,5 mg 1-6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Metformin[18]	1000 mg	180	365 - 1095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin))		
Glibenclamid[21] oder Glimepirid[21]	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €[20]] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 €[20] - 5,66 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

[15] Jeweils größte Packung.
[16] Tabletten, wenn nicht anders angegeben.
[17] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 bis 10,5 mg.
[18] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 bis 3 g
[19] Rabatt nach § 130 SGB V.
[20] Rabatt nach § 130a SGB V.
[21] Festbetrag.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Metformin	614,65 € - 680,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin))	
Glibenclamid +. Metformin bzw Glimepirid + Metformin	46,02 € - 176,90 € 62,58 € - 251,34 €

<u>b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</u>

<u>Behandlungsdauer:</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[15, 16]	Jahresdurchschnitts-verbrauch (Tabletten) [16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Glibenclamid[17] oder Glimepirid	3,5 mg 1-6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid[17] oder Glimepirid	3,5 mg 1-6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Humaninsulin (NPH-Insulin)[22]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13797 – 27594 I.E.
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[22]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13797 – 27594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) [15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Glibenclamid[21] oder Glimepirid[21]	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €[20] - 6,22 €[20]] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 €[20] - 5,66 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid[21] oder Glimepirid[21]	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 €[20] - 5,66 €[20]]
Humaninsulin[21] (NPH-Insulin)	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin		
Konventionelle Insu-	89,64 €	81,57 €

[22] Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 bis 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“).

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) [15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
lintherapie Mischinsulin[21]		[1,85 €[19]; 6,22 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten / Packung[23]	Anzahl / Tag	Verbrauch / Jahr	Kosten / Jahr
Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	13,90 €	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1095	6,94 € - 20,80 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Glibenclamid	611,08 € - 733,70 €
Saxagliptin + Glimepirid	594,53 € - 659,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Humaninsulin + Glibenclamid	404,64 € - 902,39 €
Humaninsulin + Glimepirid	388,08 € - 827,95 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Blutzuckerteststreifen	101,47 € - 304,41€
Lanzetten	6,94 € - 20,80 €
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,13 € - 750,27 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Blutzuckerteststreifen	101,47 € - 304,41€
Lanzetten	6,94 € - 20,80 €

[23] Anzahl Teststreifen / Packung= 50 St. ; Anzahl Lanzetten / Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013

c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	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 Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Pa-ckung (Tablet-ten) [15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) [16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Metformin[18]	1000 mg	180	365 - 1095
Glibenclamid[17] oder	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1-6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[22]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13797 – 27594 I.E.
Metformin[18]	1000 mg	180	365 - 1095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) [15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) [16]
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[22]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13797 – 27594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) [15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Glibenclamid[21] oder	14,93 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €[20]]
Glimepirid[21]	16,87 € - 82,53 €	14,55 € - 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 € - 5,66 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) [21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten / Packung[24]	Anzahl / Tag	Verbrauch / Jahr	Kosten / Jahr
Kombinations-therapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 €	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1095	6,94 € - 20,80 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Saxagliptin + Metformin + Glimepirid	627,60 € - 758,48 € 644,16 € - 832,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € - 849,49 €
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,13 € - 750,27 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Blutzuckerteststreifen Lanzetten	 101,47 € - 304,41€ 6,94 € - 20,80 €

d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	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 Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[24] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St. ; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Metformin[18]	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin[18]	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) [15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) [16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13797 – 27594 I.E.
Metformin	1000 mg	180	365 - 1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[22]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13797 – 27594 I.E.
Metformin	1000 mg	180	365 - 1095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[22]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13797 – 27594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) [15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Humaninsulin (NPH-Insulin) [21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
ggf. Metformin	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) [21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Humaninsulin	956,71 € - 1331,85 €
Saxagliptin + Humaninsulin + Metformin	989,79 € - 1431,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin + Metformin	408,21 € - 849,49 €
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,13 € - 750,27 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2015 befristet.

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

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 12. November 2013
BAnz AT 12.11.2013 B2
Seite 1 von 12

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

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 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 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt:

Saxagliptin

Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand Februar 2013)

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

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.[1]

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

      Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

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

      Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

[1] Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V.

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

Studienergebnisse nach Endpunkten[2]:

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
D1680C00001	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	1,96[4] [0,39; 9,78] p = 0,428
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	1 (0,3)	1,00[4] [0,06; 16,02] p > 0,999
Morbidität					
Kardiale Ereignisse[5]					
D1680C00001	428	13 (3,0)	430	10 (2,3)	RR: 1,31 [0,58; 2,95] p = 0,529
D1680L00002	359	10 (2,8)	359	9 (2,5)	RR: 1,11 [0,46; 2,70] p = 0,881
Zerebrale Ereignisse[6]					
D1680C00001	428	5 (1,2)	430	5 (1,2)	RR: 1,00 [0,29; 3,45] p > 0,999
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	4 (1,1)	0,30[4] [0,05; 1,74] p = 0,186

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

D1680C00001	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	EQ-5D VAS[7]						
	N	Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW (SE)	N	Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW (SE)	Mittelwertdifferenz
	334	73,7 (1,1)	0,6 (0,9)	327	73,3 (1,1)	1,6 (0,9)	–1 [–1,1; –0,9] < 0,0001

[2] Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 13-01 vom 27. Juni 2013.
[3] Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation) sofern nicht anders angegeben.
[4] Peto-OR
[5] Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen". Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.
[6] Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems". Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.
[7] 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).

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
	Gesamt N[8]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate UE					
D1680C00001[9]	428	284 (66,4)	430	275 (64,0)	n.a.
D1680L00002[10]	359	213 (59,3)	359	213 (59,3)	n.a.
Gesamtrate SUE					
D1680C00001[10]	428	54 (12,6)	430	55 (12,8)	RR = 0,99 [0,69; 1,40] p = 0,955[11]
D1680L00002[10]	359	41 (11,4)	359	32 (8,9)	RR = 1,28 [0,83; 1,99] p = 0,289
Therapieabbrüche wegen UE					
D1680C00001[10]	428	21 (4,9)	430	24 (5,6)	RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557
D1680L00002[10]	359	16 (4,5)	359	11 (3,1)	RR = 1,45 [0,68; 3,09] p = 0,374[6]
Hypoglykämien					
Schwere Hypoglykämien					
D1680C00001[12]	428	k. A.	430	k. A.	k. A.
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	6 (1,7)	Peto OR = 0,24 [0,05; 1,05] p = 0,061
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dL)					
D1680C00001	428	0	430	43 (10,0)	0,12[4] [0,07; 0,23] p < 0,001
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	36 (10,0)	0,14[4] [0,07; 0,26] p < 0,001
Pankreatitis					
D1680C00001	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	p > 0,999
D1680L00002[7]	359	0	359	0	n.b.

[8] Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation) sofern nicht anders angegeben.
[9] Hierbei wurden Hypoglykämien nicht erfasst.
[10] Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.
[11] Unbedingter exakter Test.
[12] Ergebnisse aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar, Operationalisierung in Studie umfasst auch hypoglykämische Ereignisse ohne schwerwiegende neurologische Symptome (z. B. Koma) und solche, die zwar Fremdhilfe aber keine medizinischen Maßnahmen benötigen.

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
	Gesamt N[8]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nierenfunktionsstörungen					
Unerwünschte Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“					
D1680C00001	428	20 (4,7)	430	28 (6,5)	RR = 0,72 [0,41; 1,25] p = 0,244
D1680L00002[7]	359	11 (3,1)	359	10 (2,8)	RR = 1,10 [0,47; 2,56] p = 0,889[6]

HbA1c-Veränderung[13]

Ausgangswert

	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	
Studie	Gesamt N[3]	MW (SE)	Gesamt N[3]	MW (SE)
D1680C00001	423	7,65 % (0,044)	423	7,65 % (0,041)
D1680L00002	353	7,59 % (0,035)	345	7,62 % (0,035)

Änderung von Baseline zu Woche 52

	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	
Studie	Veränderung MW[14] (SE)	Veränderung MW[14] (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	–0,57 (0,040)	–0,66 (0,040)	0,09 (0,056) [–0,02; 0,20]
D1680L00002	–0,44 (0,036)	–0,64 (0,036)	0,20 (0,051) [0,10; 0,30]

Änderung von Baseline zu Woche 104

Studie	Veränderung MW[10] (SE)	Veränderung MW[10] (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	–0,38 (0,040)	–0,38 (0,040)	–0,00 (0,057) [–0,11; 0,11]

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; vs.= versus

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

[13] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
[14] Adjustiert nach Ausgangswert.

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
	Gesamt N[8]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N[3]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nierenfunktionsstörungen					
Unerwünschte Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“					
D1680C00001	428	20 (4,7)	430	28 (6,5)	RR = 0,72 [0,41; 1,25] p = 0,244
D1680L00002[7]	359	11 (3,1)	359	10 (2,8)	RR = 1,10 [0,47; 2,56] p = 0,889[6]

HbA1c-Veränderung[13]

Ausgangswert

	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	
Studie	Gesamt N[3]	MW (SE)	Gesamt N[3]	MW (SE)
D1680C00001	423	7,65 % (0,044)	423	7,65 % (0,041)
D1680L00002	353	7,59 % (0,035)	345	7,62 % (0,035)

Änderung von Baseline zu Woche 52

	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	
Studie	Veränderung MW[14] (SE)	Veränderung MW[14] (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	–0,57 (0,040)	–0,66 (0,040)	0,09 (0,056) [–0,02; 0,20]
D1680L00002	–0,44 (0,036)	–0,64 (0,036)	0,20 (0,051) [0,10; 0,30]

Änderung von Baseline zu Woche 104

Studie	Veränderung MW[10] (SE)	Veränderung MW[10] (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	–0,38 (0,040)	–0,38 (0,040)	–0,00 (0,057) [–0,11; 0,11]

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; vs.= versus

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

[13] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
[14] Adjustiert nach Ausgangswert.

c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit und ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Anzahl: ca. 450 000 bis 650 000 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 Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf

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

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierten Therapie (u. a. Saxagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)[16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Metformin[18]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid[17] oder	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 – 6 mg	180	365
Metformin[18]	1 000 mg	180	365 – 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)		
Glibenclamid[21] oder	14,93 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €[20]]
Glimepirid[21]	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 €[20] – 5,66 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Metformin	614,65 € – 680,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin bzw.	46,02 € – 176,90 €
Glimepirid + Metformin	62,58 € – 251,34 €

[15] Jeweils größte Packung.
[16] Tabletten, wenn nicht anders angegeben.
[17] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 bis 10,5 mg.
[18] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 bis 3 g.
[19] Rabatt nach § 130 SGB V.
[20] Rabatt nach § 130a SGB V.
[21] Festbetrag

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)[16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Glibenclamid[17] oder	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 – 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])			
Glibenclamid[17] oder	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 – 6 mg	180	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)[22]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[22]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Glibenclamid[21] oder	14,93 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €[20] – 6,22 €[20]]
Glimepirid[21]	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 €[20] – 5,66 €[20]]

[22] Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 bis 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009").

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])		
Glibenclamid[21] oder	14,93 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €]
Glimepirid[21]	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 €[20] – 5,66 €[20]]
Humaninsulin[21] (NPH-Insulin)	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[23]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 €	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 € – 20,80 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Glibenclamid	611,08 € – 733,70 €
Saxagliptin + Glimepirid	594,53 € – 659,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])	
Humaninsulin + Glibenclamid	404,64 € – 902,39 €
Humaninsulin + Glimepirid	388,08 € – 827,95 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Blutzuckerteststreifen Lanzetten	 101,47 € – 304,41 € 6,94 € – 20,80 €
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,13 € – 750,27 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Blutzuckerteststreifen Lanzetten	 101,47 € – 304,41 € 6,94 € – 20,80 €

c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

[23] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)[16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Metformin[18]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Glibenclamid[17] oder	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 – 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[22]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin[18]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[22]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Glibenclamid[21] oder	14,93 €	12,77 € [1,85 €[19]; 0,31 €[20]]
Glimepirid[21]	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 €[19]; 0,47 € – 5,66 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[24]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 €	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 € – 20,80 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Metformin + Glibenclamid oder	627,60 € – 758,48 €
Saxagliptin + Metformin + Glimepirid	644,16 € – 832,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € – 849,49 €
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,13 € – 750,27 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Blutzuckerteststreifen	101,47 € – 304,41 €
Lanzetten	6,94 € – 20,80 €

d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Saxagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin[18]	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin[18]	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[24] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[15, 16]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)[16]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Saxagliptin	5 mg	98	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[22]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[22]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin	179,30 €	156,15 € [1,85 €[19]; 21,30 €[20]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
ggf. Metformin	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]
Metformin[21]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[19]; 0,62 €[20]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[21]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[19]; 6,22 €[20]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin + Humaninsulin	956,71 € – 1 331,85 €
Saxagliptin + Humaninsulin + Metformin	989,79 € – 1 431,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin + Metformin	408,21 € – 849,49 €
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,13 € – 750,27 €

II.

Inkrafttreten

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

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

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Saxagliptin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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 nach § 35a SGB V /
- Saxagliptin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Saxagliptin
- **Handelsname:** Onglyza®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2013

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel VerfO G-BA § 1 Abs. 2 Nr. 3 und 7

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-050)

- Modul 1 (338.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-258/06-03-2013_Modul1_Saxagliptin.pdf)

- Modul 2 (115.8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-259/2012-03-06_Modul2_Saxagliptin.pdf)
- Modul 3A (2.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-260/2013-03-27_Modul3A_Saxagliptin.pdf)
- Modul 3B (1.9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-261/2013-03-27_Modul3B_Saxagliptin.pdf)
- Modul 3C (2.5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-262/2013-03-27_Modul3C_Saxagliptin.pdf)
- Modul 3D (1.9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-263/2013-03-27_Modul3D_Saxagliptin.pdf)
- Modul 4A (4.4 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-264/2013-03-27_Modul4A_Saxagliptin.pdf)
- Modul 4B (2.8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-265/2013-03-27_Modul4B_Saxagliptin.pdf)
- Modul 4C (2.5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-266/2013-03-27_Modul4C_Saxagliptin.pdf)
- Modul 4D (2.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-267/2013-03-27_Modul4D_Saxagliptin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (923.3 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-52/Informationen%20zur%20zVT_Saxaliptin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Saxagliptin (Onglyza®)

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

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Orale Zweifachkombination

1. Saxagliptin + Metformin
   Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
2. Saxagliptin + Sulfonylharnstoff
   Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin

Orale Dreifachkombination

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

Kombination mit Insulin

- Saxagliptin + Insulin mit oder ohne Metformin
  Metformin + Humaninsulin
  (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Stand der Information: März 2013

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 01.07.2013 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (604.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2013

- Mündliche Anhörung: 05.08.2013 oder 06.08.2013

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 - 2013-04-01-D-050*

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)

Informationen

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 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 **22.07.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Saxagliptin - 2013-04-01-D-050*) 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 05.08.2013 oder 06.08.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.08.2013 ab 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff: Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin

Stand: 30.07.2013

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH	22.07.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.07.2013
Forschergruppe Diabetes e.V.	18.07.2013
AG Pharmakoepidemiologie	22.07.2013
Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH	22.07.2013
Deutsche Diabetes Gesellschaft	22.07.2013
Janssen-Cilag GmbH	22.07.2013
Lilly Deutschland GmbH	22.07.2013
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2013
Novartis Pharma GmbH	22.07.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
MSD Sharp & Dohme GmbH	Herr Dr. Dr. Löbner Herr Dr. Dr. Krobot Herr Dr. Lang Herr Dr. Michailov
AstraZeneca GmbH	Frau Dr. Pahor Herr Dr. Runge Frau Wilkens
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Herr Pfeil Frau Dr. Palm
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Herr Dr. Pfannkuche Frau Dr. Schreeb Herr Dr. Mehlburger
Lilly Deutschland GmbH	Frau Prof. Dr. Kretschmer Herr Prof. Dr. Brendel
Novartis Pharma GmbH	Frau Dr. Eichele Herr Dr. Wasmuth Herr Dr. Dworak Herr Dr. Kress

UCB Pharma GmbH	Herr Dr. Randerath Frau Dr. Peters
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herr Dr. Wille Herr Prof. Niebling
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Herr Prof. Dr. Matthaei Herr Prof. Dr. Müller-Wieland
AG Pharmakoepidemiologie	Herr PD Dr. Andersohn
Forschergruppe Diabetes e.V. Helmholtz Zentrum	Herr Prof. Dr. Schnell
Arzt für Allgemeinmedizin	Herr Defér
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Herr Dr. Dintsios Herr Dr. Rasch
Diabeteszentrum Bad Lauterberg	Herr Prof. Dr. Nauck

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Astra-Zeneca GmbH

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Bericht – Nr.174
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Akzeptanz der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Nutzenbewertung von Saxagliptin AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb (AZ/BMS) weisen explizit auf den vorliegenden Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für den Wirkstoff Saxagliptin+Metformin hin, der die Studien D1680C00001 und D1680L00002 als relevant für die Nutzenbewertung ausweist und aus ihnen einen Zusatznutzen ableitet. Der G-BA hat am 2. Mai für die Wirkstoffkombination aus Saxagliptin und Metformin in der 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, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)+Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beschlossen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). In den Tragenden Gründen wird der Beschluss wie folgt begründet: *„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.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b)	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studie D1680L00002 für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid) sowie die Studie D1680C00001 für den Vergleich zur Kombination von Metformin und Glipizid. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Beide Studien lagen bereits für die Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/ Metformin vor. Die Auswertungen der Studiendaten sind folglich sowohl der Nutzenbewertung A13-01 und zudem der Nutzenbewertung A12-16 und dem entsprechendem Addendum A13-14 zur Nutzenbewertung zu entnehmen. Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, 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 2500 mg 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 Abhängig-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin+Metformin die Studien D1680C00001 und D1680L00002 zugrunde. Dem vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgebrachten Einwand in der Studie D1680C00001 seien zwei Therapieregime und nicht nur Wirkstoffe miteinander verglichen worden, folgt der G-BA nicht: *„Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung 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.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). Die Studien D1680L00002 sowie D1680C00001 sind analog der Bewertung von Saxagliptin+Metformin für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin heranzuziehen. Der in einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) begründete Zusatznutzen für Saxagliptin+Metformin im Anwendungsgebiet Add on zu Metformin sollte für Saxagliptin ebenfalls anerkannt werden. In Anlehnung an andere IQWiG Bewertungen ergibt sich aus der relevanten Vermeidung symptomatischer Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dl) ein Beleg für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes für die Patienten <75Jahren.	keit vom Nüchternblutzuckerwert (≤ 110 mg/dl) um jeweils 1 mg aufdosiert. In der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden 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 im Interventionsarm über den gesamten Studienverlauf 1-mal täglich 5 mg Saxagliptin 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. Die Studie bestand aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen und einer Verlängerungsphase von weiteren 52 Wochen. Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell 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. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre zusätz-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich metaanalytisch ausgewertet. In der Studie D1680L00002 waren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, während in der Studie D1680C00001 auch Patienten unter 65 Jahre eingeschlossen waren. Deshalb wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre in die Metaanalyse einbezogen und ausgewertet. Beide Studien unterscheiden sich in der Studiendauer sowie in den Einschlusskriterien hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert. Zudem war die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant, dagegen in der Studie D1680C00001 nicht. Deshalb erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen. Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet: Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu 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 Bewertungsbe-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	richt die Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plusMetformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch 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 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]). <u>Lebensqualität</u> 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. In der Studie D1680L00002 wurde zur Messung der Lebensqualität Daten mit EQ-5D-Fragenbogen erhoben. Im Dossier des pharmazeuti-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schen Unternehmers werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht weiter analysiert. Aus den Studiendaten zeigte sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zu Ungunsten von Saxagliptin (-1 [-1,1;-0,9] p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes (Hedges'g: -0,061 [-0,214, 0,092] zeigte einen nicht relevanten Gruppenunterschied. <u>Nebenwirkungen</u> Hypoglykämien: In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxaglitpin plus Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien. 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. In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypogly-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf. Es lagen zu schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05]; p = 0,061) 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 (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus. *Gewichtszunahme:* Im Saxagliptin plus Metformin-Arm der Studie **D1680C00001** hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (6 vs. 37; RR: 0,16; 95 %-KI: [0,07; 0,38]; p < 0,001). In der Studie **D1680L00002** ergaben sich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 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. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin plus 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. gegenüber der Therapie mit 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. <u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten ≥ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe ≥ 75 nicht valide interpretierbar. Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von < 7 % im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.[1] Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der

[1] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis-senschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypoglykämien nicht möglich ist. 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.
2. Ausblick auf weitere Evidenz, die für den Wirkstoff Saxagliptin im September 2013 vorgestellt wird – die SAVOR-TIMI-53Studie 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 et al., 2011)]. Diese Studie wurde in diesem Jahr abgeschlossen und die ersten Daten werden im September 2013 im Rahmen des Europäischen Kardiologen Kongresses ESC (European Society of Cardiology) präsentiert. SAVOR-TIMI-53 ist eine prospektive, internationale, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-IV-Studie zur Untersuchung des kardiovaskulären (CV) Outcomes unter Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem hohen Risiko für CV-Komplikationen, die mit Saxagliptin behandelt werden. In die SAVOR-TIMI-53 Studie wurden 16.496 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofakto-	Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Saxagliptin plus 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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz randomisiert. Primärer Sicherheits-Endpunkt der Studie ist die Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin gegenüber der bestehenden Diabetes-Behandlung hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus CV Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall. Als primärer Wirksamkeits-Endpunkt ist die Beurteilung der Überlegenheit hinsichtlich der obigen Kriterien (kombinierter Endpunkt aus CV Tod, nicht tödlichem MI und nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall) definiert. Zu den sekundären Endpunkten zählt der primäre kombinierte Endpunkt ergänzt um die Ereignisse Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina pectoris sowie dokumentierter Todesfall. Saxagliptin wurde als Monotherapie oder Add on-Kombinationstherapie mit Antidiabetika inkl. Insulin (mit Ausnahme von Inkretin-basierten Therapien wie GLP-1-Analoga und anderen DPP-4-Inhibitoren) eingesetzt. Die ersten „Topline Ergebnisse“ der Phase-IV-SAVOR-TIMI-53 Studie sind bereits am 19.06.2013 im Rahmen einer Pressemitteilung von AZ/BMS veröffentlicht worden (AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb 2013). Gemäß dieser Pressemitteilung erreichte die SAVOR-TIMI-53 Studie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bekannter CV Erkrankung oder multiplen CV Risikofaktoren den primären Sicherheits-Endpunkt (Nicht-Unterlegenheit beim kombinierten Endpunkt aus CV Tod, nicht tödlichem MI und nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall). Für Saxagliptin als zusätzliches Medikament zur Standardtherapie konnte die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt, der Nachweis einer Überlegenheit von Saxagliptin hinsichtlich des kombinierten End-	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 plus 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 des chronischen Verlaufes 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 2014 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens in Analogie zum Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin bis zum 1. Oktober 2015 für gerechtfertigt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
punkts aus CV Tod, nicht tödlichem MI und nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, wurde jedoch nicht erreicht. Diese vorläufigen SAVOR-TIMI-53 Daten werden nun weiter analysiert und auf dem Kongress der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft im September präsentiert. Die US Amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) fordert seit 2008 zusätzliche Daten zur Untersuchung des CV Risikos bei neuen antidiabetischen Therapien. Mit der SAVOR-TIMI-53 Studie liegen nun erstmalig Daten zur CV Sicherheit und Verträglichkeit eines DPP-4-Inhibitors, Saxagliptin, in einer kardiovaskulären Hochrisikopopulation vor. Zur adäquaten Beurteilung des Sicherheitsendpunktes wurden CV Hochrisikopatienten, solche mit fortgeschrittener Diabetesdauer, ältere Patienten und Patienten mit einer Niereninsuffizienz in die Studie aufgenommen. Solch ein Patientenkollektiv differenziert sich von der „üblich“ untersuchten Population aus den Zulassungsstudien, wo CV-Risikopatienten in der Regel aus den Zulassungsstudien ausgeschlossen werden. Mit diesen vorläufigen Ergebnissen liegen uns erstmalig Daten zur CV Sicherheit und Verträglichkeit unter einer Therapie mit Saxagliptin in einem großen Patientenkollektiv vor. Die vollständigen Daten, die im Spätsommer vorliegen werden, werden diesen Aspekt der CV Sicherheit und Verträglichkeit näher beleuchten. Erst nach Vorlage der kompletten Daten wird es möglich sein zu analysieren, welche Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen für die Bewertung von Nutzen- und Schadensaspekten von Saxagliptin gezogen werden können.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. AZ/BMS nehmen darüber hinaus zu folgenden Themenfeldern Stellung, die nachfolgend zusammengefasst und im weiteren Verlauf des Dokuments detailliert aufgeführt werden 3.1. Zur Kombinationstherapie mit Metformin (Anwendungsgebiet A) 3.1.1. Hypoglykämien – nicht nur eine Frage der Therapiestrategie 3.1.2. Vergleichbarkeit der Studiendesigns für die Add-on Metformintherapie von Saxagliptin und Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen 3.2. Zur Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff (Anwendungsgebiet B) 3.2.1. Saxagliptin-Behandlung in der Studie CV181040 entspricht der Zulassung für das Anwendungsgebiet 3.2.2. Akzeptanz der bestverfügbaren Evidenz für die Nutzenbewertung 3.3. Zur Kombinationstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff (Anwendungsgebiet D) 3.3.1. Eignung der vorgelegten Evidenz für den indirekten Vergleich 3.4. Zur Kombinationstherapie mit Insulin (Anwendungsgebiet C) 3.4.1. Studienplanung – in der Zwickmühle zwischen EMA und IQWiG	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.4.2. Relevanz des Studiendesigns für die Nutzenbewertung **3.1 Zur Kombinationstherapie mit Metformin (Anwendungsgebiet A)** 3.1.1. Hypoglykämien – nicht nur eine Frage der Therapiestrategie: Wie schon in der Stellungnahme zu Komboglyze vom 07.03.2013 festgehalten wurde, erfolgten die Aufdosierungen der Sulfonylharnstoffe in den Vergleichsstudien D1680C00001 und D1680L00002 gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Im zweiten Teil dieser Stellungnahme (vgl. Kapitel 2 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten) wird in ausführlichen Analysen 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 Aufdosierungen der Sulfonylharnstoffe anhand der Vorgaben in der Fachinformationen und in Abstimmung mit der EMA 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 Titrationseffekts können bei sehr konservativer Betrachtung maximal 30% der Hypoglykämien durch diesen Effekt erklärt werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass der größte Teil der Reduktion (mindestens 70% der vermiedenen, bestätigten Hypoglykämien) einen Zusatznutzen für Saxagliptin darstellen, der bei der Bewertung zu berücksichtigen ist. Ein eindeutiger Beleg für die substanzimmanente hypoglykämische	In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxaglitpin plus Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien. 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. In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf. Es lagen zu schweren Hypoglykämien

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Potenz der Sulfonylharnstoffe ist, dass 17,8% der Patienten, welche nie mehr als die Anfangsdosis des Sulfonylharnstoffs erhalten haben, (Studie D1680C00001, Glipizid) Hypoglykämien erlitten haben. In der Gesamtschau kann aus den vorgelegten randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientenpopulation ≤75 Jahre abgeleitet werden. <u>3.1.2. Vergleichbarkeit der Studiendesigns für die Add-on Metformintherapie von Saxagliptin und Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen</u> Das IQWiG stellt in seiner Bewertung des Wirkstoffs Sitagliptin fest, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien der Studie P024 (Sitagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin) nicht auf das Ergebnis der Studie ausgewirkt haben. Es sei unklar, ob dies durch die weniger strikten Vorgaben zur Titration von Glipizid in der Studie P024 im Vergleich zur Saxagliptin Studie D1680C00001 (Saxagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin) oder durch die stärkere blutzuckersenkende Wirksamkeit von Sitagliptin gegenüber Saxagliptin begründet sei. **Die Vorgaben für die Glipizid-Titration waren in den Studien P024 und D1680C00001 vergleichbar:** • Beide Studien hatten denselben Zielwert für die Titration des Sulfonylharnstoffs, nämlich einen Wert der Nüchternglukose (<110 mg/dl) • In beiden Studien wurde die Entscheidung zur Titration individuell auf der Basis des Gesamtbefundes des Patienten getroffen: Unzureichenden Blutzuckereinstellung, Verträglichkeit der bisherigen Sulfonylharnstoff Dosierung, keine Hypoglykämien bzw. andere Unver-	keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05]; p = 0,061) 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 (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus. 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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten ≥ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe ≥ 75 nicht valide interpretierbar. Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von < 7

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
träglichkeiten • Erhöhungen der Glipizid-Dosis waren in der Sitagliptin-Studie alle 1-3 Wochen möglich, in der Saxagliptin-Studie nur alle 3 Wochen. Die längeren Zeitabstände zwischen den Titrationsschritten widersprechen der IQWiG-Hypothese einer aggressiveren Titration in der Saxagliptin-Studie. **Die erzielten HbA1c-Senkungen in den Glipizid-Armen beider Studien waren identisch:** Ein indirekter Vergleich der Glipizid-Arme der Studien P024 und D1680C00001 zeigt, dass es im Ergebnis keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studien gibt. Die erzielten HbA1c-Senkungen in den Glipizid-Armen der beiden Studien waren über 104 Wochen fast identisch: Zu keinem der betrachteten Zeitpunkte wurde ein statistisch signifikanter, geschweige denn ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den HbA1c-Verläufen der beiden Glipizid-Gruppen gefunden (siehe Abbildung 7, Kapitel 3 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). **Das HbA1c-Senkungspotenzial von Saxagliptin+Metformin ist mit dem von Sitagliptin+Metformin vergleichbar:** Der im Modul 4A des Nutzendossiers zu Saxagliptin präsentierte indirekte Vergleich zwischen Saxagliptin+Metformin und Sitagliptin+Metformin sowie die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie D1680C00002, zeigten für keinen der patientenrelevanten Endpunkte einen relevanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsarmen. Die Daten zur Studie D1680C00002 sind auch in der Fachinformation von Saxagliptin festgehalten.	% im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.[2] Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist. 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)

[2] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis-senschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin versus Glipizid wurde von der EMA eindeutig nur für den Wirkstoff Saxagliptin als belegt beurteilt. In den Studien P024 und D1680C00001 erfolgte eine vergleichbare zielwertgerichtete Titration von Glipizid. Indirekte Vergleiche der beiden Glipizid-Arme sowie der Saxagliptin+Metformin und Sitagliptin+Metformin Arme zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der HbA1c Senkung. Die Ergebnisse der Studie D1680C00001 müssen daher ebenso wie die Ergebnisse der Studie P024 anerkannt und bei der Ermittlung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. In der Gesamtschau kann aus den vorgelegten randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Patientenpopulation ≤75 Jahre abgeleitet werden.	fest.
3.2 Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff <u>3.2.1. Die Saxagliptin-Behandlung in der Studie CV181040 entspricht der Zulassung für das Anwendungsgebiet</u> Die Ergebnisse der Studie CV181040 bildeten die wissenschaftliche Datenbasis aufgrund derer die Europäische Zulassungsbehörde EMA Saxagliptin für die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff zugelassen hat. Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza®-Fachinformation inkludiert ausdrücklich **<u>nicht</u>** die vom IQWiG geforderte unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff-Dosis. Zur Dosierung der Sulfonylharnstoff-Monotherapie vor der Umstellung auf eine Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff/Saxagliptin gibt es in der Onglyza®-Fachinformation keine Aussage, die Einschätzung, wann eine Addition von Saxagliptin notwendig ist, obliegt dem behandelnden Arzt. Die fehlenden Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin widersprechen ebenfalls nicht der zulassungskonformen	Für Patienten, die mit einer oralen Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien (eine Studie auf der Saxagliptin-Seite, fünf Studien auf der Komparator-Seite) sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durchführung der Studie CV181040, da diese Einschränkung der Indikation nachträglich durch die Zulassungsbehörde erfolgte. 3.2.2. Akzeptanz der best-verfügbaren Evidenz für die Nutzenbewertung In der AM-NutzenV hat der Gesetzgeber bestimmt, dass die Nutzenbewertung gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und anhand der besten verfügbaren Evidenz erfolgen muss. Bei der Ermittlung von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid], ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) wurden über eine umfangreiche Literaturrecherche fünf geeignete Studien identifiziert. Die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zur Verwendung im Rahmen des indirekten Vergleichs geeignet, da sie in der laut Zulassung korrekten Zielpopulation durchgeführt wurden. Die vorgelegte Evidenz ist gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und der AM-NutzenV in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. **3.3 Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff+Metformin** 3.3.1. Eignung der vorgelegten Evidenz für den indirekten Vergleich In der Dossierbewertung A13-12 erkennt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die prinzipielle Eignung der von AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb vorgelegten placebokontrollierten Studie D1680L00006 für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator	**Studie CV181040** Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie CV181040 erfüllt nicht die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation. In der Studie wurden Patienten mit einer nicht maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung eingeschlossen. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Dies bedeutet nach Auskunft der Zulassungsbehörden ein Ausschöpfen der maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung, auch wenn die maximale Verträglichkeit nicht explizit im Anwendungsgebiet erwähnt ist. In der Studie wurde, nach Einschluss der Patienten, die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert. Dies deutet darauf hin, dass die maximal verträgliche Sulfonylharnstoffdosierung vor Studienbeginn nicht erreicht war. Somit war die Studie nicht geeignet die zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, zu beantworten. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass die Patienten für die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheinen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Placebo an. Das IQWiG kritisiert jedoch, dass ein Teil der Studienpatienten mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid behandelt wurde. Diese Tatsache spricht jedoch nicht gegen die Berücksichtigung dieser Studie, da für Gliclazid aktuell in Deutschland eine Zulassung vorliegt und der G-BA Gliclazid in der Festbetragsgruppe „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ eingeschlossen hat. Der G-BA hat damit prinzipiell die therapeutische Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit mit den in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit erwähnten Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid konstatiert. Bei der Ermittlung der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) versus dem Brückenkomparator Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Placebo konnten über eine umfangreiche Literaturrecherche drei geeignete Studien für den indirekten Vergleich identifiziert werden. Gegen alle drei Komparator-Studien wendet das IQWiG ein, dass „keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war“ eingeschlossen wurden. Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert jedoch ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff- und/oder maximalen Metformin-Dosis. Gemäß dem Prinzip der Entscheidungsfindung anhand der bestverfügbaren Evidenz, was sowohl in der AM-NutzenV als auch in den Methoden der Evidenz basierten Medizin fest verankert ist, ist der indirekte Vergleich in der Bewertung anzuerkennen.	nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Auf der Komparator-Seite wurden folgende Studien für den indirekten Vergleich herangezogen: **Shank et al., 1995** Bei dieser Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte zweiphasige Studie monozentrische Studie, bei der die eingeschlossenen Patienten mit einer maximal verträglichen Sulfonylharnstoff-Dosis vorbehandelt wurden. In der zweimonatigen Phase I erfolgte eine Umstellung auf eine Glipizidbehandlung. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase II, eine offene Studienphase, betrachtete den Vergleich Insulin versus Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Insulin, war mit drei Monaten aber zu kurz und damit ungeeignet für einen Vergleich mit der sechsmonatigen Studie CV181040. Diese Mindeststudiendauer ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin – Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Zudem ist aus der Publikation nicht zu entnehmen, ob die verwendete Glipiziddosis 20 mg oder 40 mg entsprach. Eine 40 mg Dosierung täglich wäre nicht zulassungskonform. **Birkeland et al., 1994** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene monozentrische Stu-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.4 Kombinationstherapie mit Insulin 3.4.1. 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. 3.4.2. 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 bei der Entscheidungsfindung für einen Zusatznutzen in der	die, die aus einer dreimonatigen Run-In-Phase und einer zwölfmonatigen Behandlungsphase besteht. Die Patienten waren entweder vobehandelt mit Diät alleine oder mit Glibenclamid (mikronisierte Form) in einer täglichen Dosis von 1,75 – 10,5 mg. Im weiteren Studienverlauf konnte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert werden. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes vorbehandelt. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet. Des Weiteren wurde in der Studie Glibenclamid in mikronisierter Form angewendet. Da unklar ist, ob in der Studie CV181040 ebenfalls diese Darreichungsform verwendet wurde ist der Brückenkomparator (Glibenclamid) für eine Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht geeignet. **Nathan et al., 1999** Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, monozentrische, neunmonatige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation Add-on Insulin berücksichtigt werden.	**Turner et al., 1998 (UKPDS)** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, sechsjährige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Somit entsprach die Mehrheit der Patienten nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. **Tovi et al., 1998** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, monozentrische, zwölfmonatige Studie bei der Patienten über 70 Jahre mit Verdacht auf sekundäres Therapieversagen bei Behandlung mit hohen Dosen an Sulfonylharnstoffen (7- 10,5 mg Glibenclamid, 10 – 15 mg Glipizid) eingeschlossen wurden. Angaben wie viele Patienten Glibenclamid oder Glipizid erhalten haben fehlen. Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vor.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S.6 Z.12	**1. Add on Kombination mit Metformin: Titration gemäß normnahem Zielwert** **IQWiG Argumentation:** Das IQWiG verweist auf das Addendum zur Dossierbewertung Saxagliptin+Metformin. IQWiG Addendum A13-14 zum Auftrag A12-16 *„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 IQWiG Addendum A13-14 zum Auftrag A12-16“*	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 <u>Ausmaß des Zusatznutzens</u> Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studie D1680L00002 für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid) sowie die Studie D1680C00001 für den Vergleich zur Kombination von Metformin und Glipizid. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S.20 Z. 9	*„Aufgrund der Tatsache, dass nur in der Glimepirid-Gruppe, nicht jedoch in der Saxagliptin-Gruppe eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt wurde, stellt die Studie D1680L00002 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapieregime plus Wirkstoff) dar. Das vorgegebene Kriterium für die Anpassung von Glimepirid (Nüchternblutglukose ≤110 mg/dL) war darüber hinaus normnah und insbesondere unter Berücksichtigung des Alters der Patienten sehr niedrig.“* **Position von AZ/BMS:** Bei dem Studiendesign der Studien D1680C00001 und D1680L00002 handelt es sich **nicht** um unterschiedliche Therapiestrategien, sondern jeweils um einen doppelblinden, doppeldummy Vergleich zweier Medikamente, die gemäß den Vorgaben der in der Fachinformation beschriebenen zugelassenen Indikation und Dosierung eingesetzt und direkt miteinander verglichen wurden. Die Tatsache, dass Glipizid und Glimepirid in den beiden Studien titriert wurden, ist kein spezifisches Charakteristikum des Studiendesigns, sondern ist der sachgerechten Anwendung der beiden Substanzen gemäß Zulassung geschuldet. Wie aus der Fachinformation von Glimepirid zu ersehen ist (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung), kann bei Patienten, bei denen mit Metformin alleine keine ausreichende	Beide Studien lagen bereits für die Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/ Metformin vor. Die Auswertungen der Studiendaten sind folglich sowohl der Nutzenbewertung A13-01 und zudem der Nutzenbewertung A12-16 und dem entsprechendem Addendum A13-14 zur Nutzenbewertung zu entnehmen. Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, 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 2500 mg 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) um jeweils 1 mg aufdosiert. In der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden 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

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)
	Stoffwechseleinstellung erzielt wird, eine Kombinationstherapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird. Die Anfangsdosis beträgt laut Fachinformation 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung in der Therapie beibehalten werden. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 bis 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6mg Glimepirid pro Tag (ratiopharm GmbH, 2012). Für Glipizid ist die letzte deutsche Zulassung 2007 erloschen. Gipizid wurde in der Studie D1680C00001 gemäß den Vorgaben der zuletzt gültigen Fachinformation eingesetzt. Die Anfangsdosis von 5mg wurde bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung in 3-wöchigen Schritten auf maximal 20mg pro Tag aufdosiert. Der Zielwert für die Nüchternplasmaglukose lag in den beiden Studien bei ≤110 mg/dL. Auch im Saxagliptin+Metformin-Arm wurden die Patienten „titriert“, allerdings mit Placebo, da Saxagliptin laut Zulassung in seiner Dosierung nicht angepasst werden muss.	wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % ≤ 10 %. Nach der Randomisierung erhielten Patienten im Interventionsarm über den gesamten Studienverlauf 1-mal täglich 5 mg Saxagliptin 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. Die Studie bestand aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen und einer Verlängerungsphase von weiteren 52 Wochen. Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell 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. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75

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)
	Hätten AZ/BMS die zulassungskonforme Dosierung und Auftitrierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewählt, wäre der Vergleich aus juristischen und ethischen Erwägungen nicht adäquat gewesen. Eine Abweichung von der zulassungskonformen Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie würde darüber hinaus den Forderungen des G-BA gemäß § 6 Abs. 3 Nr. 1 VerfO widersprechen. Vergleichbares trifft im Übrigen auch für eine Therapie mit Insulin zu, bei der in der Regel ebenfalls Dosisanpassungen in Abhängigkeit der Blutglukosewerte notwendig sind. Dabei sind Zielwerte der Nüchternglukose zwischen 90 und 120 mg/dL üblich (AkdÄ, 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). Dies entspricht auch der Definition der American Diabetes Association (ADA), die ab 110 mg/dL eine abnorme Nüchternglukose und ab 126 mg/dL einen Diabetes mellitus definiert. Demnach entspricht ein Wert von 110 mg/dL einem normnahen Zielwert der Plasmaglukose, nicht jedoch einer exzessiven Senkung des Blutzuckers. Die Titration von Glipizid und Glimepirid wurde somit nach üblichen Zielwerten vorgenommen. Darüber hinaus zieht der G-BA die Studien D1680C00001 sowie D1680L00002 zur Bewertung des Zusatznutzens des Wirkstoffs Saxagliptin+Metformin heran. Der G-BA stellt in den Tragenden Gründen vom 2. Mai zu dem Wirkstoff Saxagliptin+Metformin fest: *„Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid*	Jahre und > 75 Jahre zusätzlich metaanalytisch ausgewertet. In der Studie D1680L00002 waren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, während in der Studie D1680C00001 auch Patienten unter 65 Jahre eingeschlossen waren. Deshalb wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre in die Metaanalyse einbezogen und ausgewertet. Beide Studien unterscheiden sich in der Studiendauer sowie in den Einschlusskriterien hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert. Zudem war die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant, dagegen in der Studie D1680C00001 nicht. Deshalb erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen. Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet: Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn zu Woche 52 sowie Woche 104 für Studie

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)
	(bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung 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.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). In der Gesamtbetrachtung beider Studien ergibt sich dabei für Saxagliptin+Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des Nutzens. **Vorgeschlagene Änderung:** Die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs angewendete Titrierung der Sulfonylharnstoffe Glipizid und Glimepirid sollte als Standardvergleich anerkannt und die Ergebnisse der Studien *D1680C00001* sowie *D1680L00002* für die Bewertung zugelassen werden.	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 plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plusMetformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch signifikanter Unter-

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)
		schied 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 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]). <u>Lebensqualität</u> 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. In der Studie D1680L00002 wurde zur Messung der Lebensqualität Daten mit EQ-5D-Fragenbogen erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht weiter analysiert. Aus den Studiendaten zeigte sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zu Ungunsten von Saxagliptin (-1 [-1,1;-0,9] p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges’ g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes (Hedges’g: -0,061 [-0,214, 0,092] zeigte einen nicht relevanten Gruppenunterschied. <u>Nebenwirkungen</u> Hypoglykämien: In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxaglitpin plus Metformin-

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)
		Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien. 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. In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf. Es lagen zu schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und

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)
		dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05]; p = 0,061) 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 (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus. *Gewichtszunahme:* Im Saxagliptin plus Metformin-Arm der Studie **D1680C00001** hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (6 vs. 37; RR: 0,16; 95 %-KI: [0,07; 0,38]; p < 0,001). In der Studie **D1680L00002** ergaben sich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
		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 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. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin plus 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. gegenüber der Therapie mit 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.

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)
		<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten ≥ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe ≥ 75 nicht valide interpretierbar. Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von < 7 % im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
		Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.[34] Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist. 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

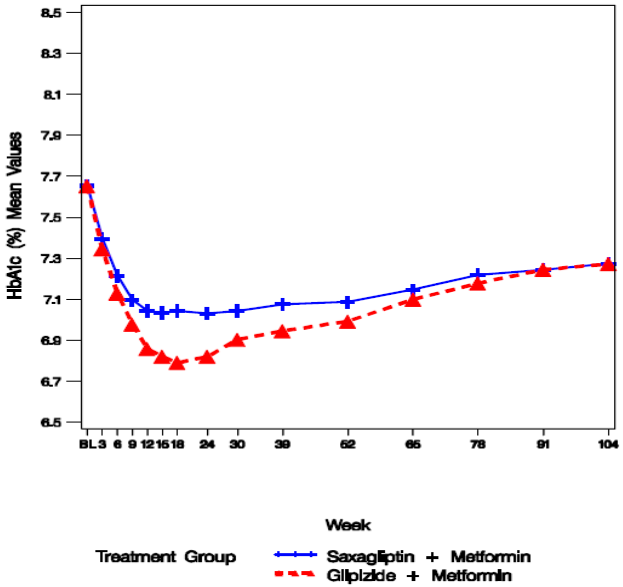
[34] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis-senschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
		und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid bzw. Glipizid) fes

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	2. Add on Kombination mit Metformin - Hypoglykämien – nicht nur eine Frage der Therapiestrategie 2.1. Validität und Bedeutung des Endpunkts Hypoglykämie In der vorliegenden Bewertung von Saxagliptin wurden ausschließlich für Patienten spürbare patientenberichtete und mit einem Bluttest nachgewiesene, symptomatische Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämie) dargestellt. Die Kriterien für die Definition einer bestätigten Hypoglykämie (symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker <50mg/dl) sind in den hier ausgewiesenen Daten aus Saxagliptin-Studien, strikter als die Vorgaben der EMA, die entweder externe Hilfe oder das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker <70mg/dl als Kriterium fordert. Die EMA-Kriterien werden vom G-BA als relevante Klassifikation von Hypoglykämien in Diabetes-Studien im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden gefordert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a). 2.2. „J-förmiger“ Kurvenverlauf des HbA1c In beiden randomisierten, aktiv kontrollierten Studien D1680C00001 und D1680L00002 (Goke et al., 2010; AstraZeneca, 2012) wurden die jeweiligen Prüf- und Vergleichspräparate gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation dosiert. Die Ergebnisse für die Studie D1680C00001 haben Eingang in die Fachinformation gefunden (AstraZeneca / Bristol-Myers, 2013).	Siehe Ausführungen, Seite 83 ff.

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)
	Sulfonylharnstoffe erhöhen sehr individuell die Insulinausschüttung und können besonders am Anfang der Therapie den Blutzucker stark senken, was sich am Kurvenverlauf der HbA1c-Mittelwerte für beide Behandlungsgruppen ablesen lässt (Abb. 1).  Abbildung 1: HbA1c-Kurvenverlauf Studie D1680C00001, Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin	

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)
	Sulfonylharnstoffe haben im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika am Anfang der Therapie eine schnellere und ausgeprägtere Wirkung auf die Reduktion der Glukosekonzentrationen, zeichnen sich aber im zeitlichen Verlauf durch einen schnelleren Wirkungsverlust aus (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Kahn et al., 2006) . Wenn man die gültige Nicht-Unterlegenheitsgrenze der EMA von 0,30% anlegt, bedeutet dieses substanzklassenspezifische Phänomen der Sulfonylharnstoffe im Fall der Studie D1680C00001, dass die mittleren HbA1c-Werte zwischen den Visiten der Wochen 12 bis 24 das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit nicht erfüllten (siehe folgende **Tabelle 1: : Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten**Tabelle 1 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2011). Tabelle 1: : Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	

Differenz der adjustierten Veränderung vom Ausgangswert Saxagliptin vs. Glipizid in Add on Kombination mit Metformin				
Woche	Saxagliptin + Metformin	Glipizid + Metformin	Differenz	95%-KI
<3	-0,22	-0,26	0,04	[-0,05; 0,13]

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)

3 - <6	-0,42	-0,51	0,09	[-0,00; 0,18]
6 - <9	-0,55	-0,66	0,12	[0,03; 0,21]
9 - <12	-0,6	-0,79	0,19	[0,10; 0,28]
12 - <15	**-0,61**	**-0,84**	**0,22**	**[0,13; 0,32]**
15 - <18	**-0,6**	**-0,87**	**0,26**	**[0,17; 0,36]**
18 - <24	**-0,62**	**-0,83**	**0,22**	**[0,12; 0,31]**
24 - <30	-0,61	-0,74	0,13	[0,04; 0,22]
30 - <39	-0,59	-0,71	0,12	[-0,02; 0,21]
39 - <52	-0,59	-0,66	0,07	[-0,03; 0,17]
52 - <65	-0,53	-0,54	-0,01	[-0,08; 0,11]
65 - <78	-0,44	-0,44	0	[-0,11; 0,10]
78 - <91	-0,43	-0,35	-0,08	[-0,19; 0,03]
91 -≤104	-0,41	-0,35	-0,05	[-0,17; 0,06]

Zu allen anderen Messzeitpunkten (in der Anfangsphase Wochen 1 bis 12 und der Verlängerungsphase-Phase Wochen 24 bis 104) war das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit erfüllt, sodass die Senkung des HbA1c unter Saxagliptin und Glipizid als vergleichbar angesehen wird.

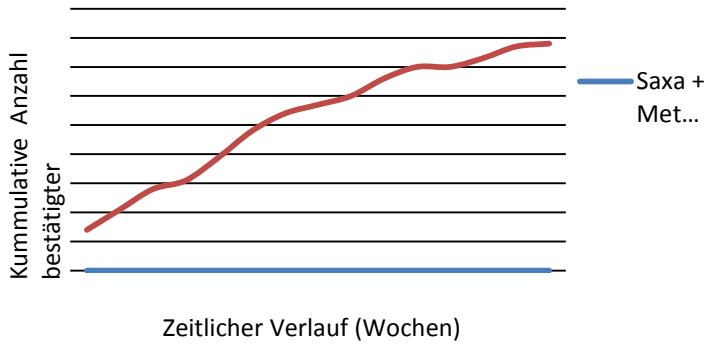
2.3. <u>Hypoglykämien treten im gesamten Behandlungsverlauf auf</u>

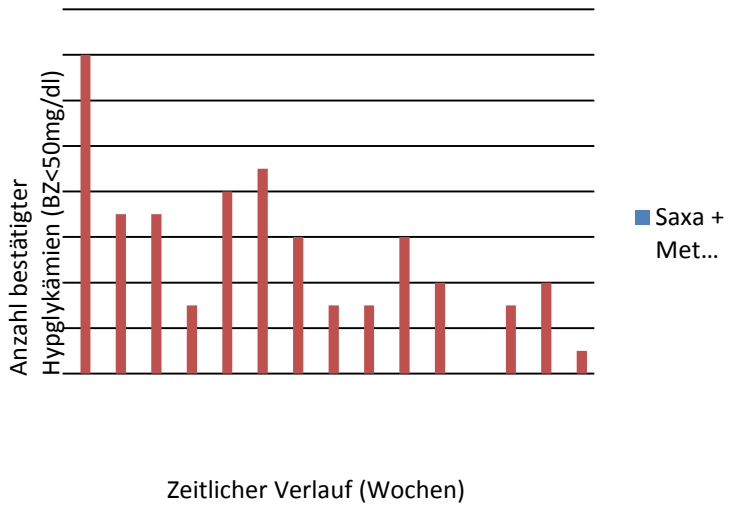
Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung des Wirkstoffs

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Saxagliptin nur die **ersten** Hypoglykämien dar und suggeriert damit, dass Hypoglykämien fast nur zu Beginn der Studie aufträten und daher mit der Titration des Sulfonylharnstoffs zusammenhingen. Mit dieser Art Darstellung werden die zweiten, die dritten und weiteren **Folgehypoglykämien** nicht berücksichtigt. Die Hypoglykämien können im gesamten Behandlungsverlauf mit Sulfonylharnstoffen auftreten, solange bis die Pankreaszellen von Sulfonylharnstoffen so stark ausgeschöpft worden sind, dass diese nicht mehr in der Lage sind, Insulin zu produzieren. Für den Patienten ist **jede** symptomatische Hypoglykämie spürbar und ist deshalb belastend. Das Auftreten von Hypoglykämien im gesamten Behandlungsverlauf ist erklärbar, da es sich um einen substanzspezifischen Effekt handelt. Sulfonylharnstoffe blockieren unabhängig von der Nahrungsaufnahme und der Glukoseresorption die Kaliumkanäle der pankreatischen ß-Zellen und stimulieren die Insulinfreisetzung unabhängig vom Bedarf. Um die substanzspezifischen Effekte von Saxagliptin und Glipizid zu verdeutlichen, werden folgend auf Basis der Studie D1680C00001 alle bestätigten Hypoglykämie Ereignisse im Zeitverlauf dargestellt (Abbildung 2 und Abbildung 3).	

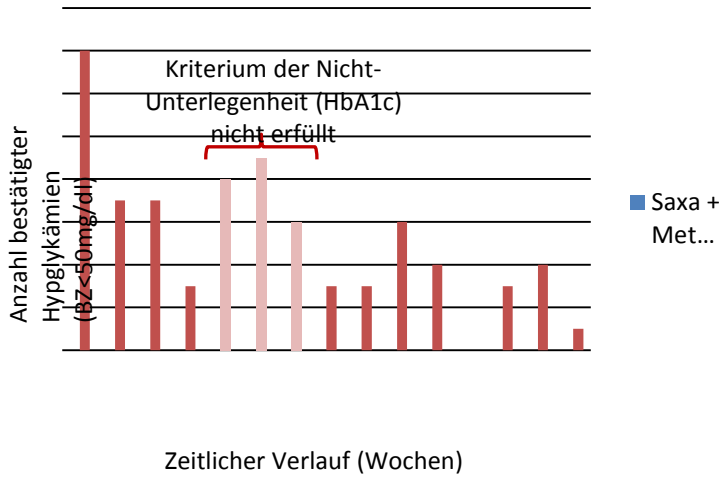
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

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)
	 Abbildung 2: Kumulative Anzahl der bestätigten Hypoglykämien (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013) – Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin	

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)
	 Abbildung 3: Anzahl der bestätigten Hypoglykämien-Ereignisse <50 mg/dl im Zeitverlauf (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013) – Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin 2.4. <u>Starke HbA1c-Senkung durch SU kann nicht alle Hypoglykämien erklären</u> Es ist nicht schlüssig zu behaupten, eine adäquate und schnelle HbA1c-Senkung führe automatisch zu Hypoglykämien. In der Stu-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	die D1680C00001 sind ca. 70% der bestätigten Hypoglykämien <50mg/dl auf die unterschiedlichen Substanzen und nicht die Dosierung zurückzuführen. Abbildung 4stellt die Anzahl der bestätigten Hypoglykämien im Verlauf der Behandlung dar. 30% der Patiente mit einer Hypoglykämie 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.	

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)
	 Abbildung 4: Anzahl der bestätigten Hypoglykämien-Ereignisse <50 mg/dl im Zeitverlauf (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013) – Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin (Zwischen Woche 12 und Woche 24 war bzgl. der HbA1c-Senkung das ‚Nicht-Unterlegenheitskriterium‘ nicht erfüllt. 2.5. <u>Auch unter Glimepirid erleiden Patienten häufig Hypoglykämien</u> Die Inzidenzrate (IR) der bestätigten Hypoglykämien war unter Sulfonylharnstoffen in beiden Studien, in denen Sulfonylharnstoff in	

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)
	Kombination mit Metformin untersucht wurde, hoch. In der Studie D1680C00001, in der Saxagliptin direkt mit Glipizid verglichen wurde, lag im Glipizidarm die Inzidenzrate bei 12,82 bestätigter Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre, während die IR im Saxagliptinarm bei 0 lag. In der Studie D1680L00002, in der nur ältere Patienten rekrutierter wurden, lag im Glimepiridarm die Inzidenzrate 24,71 bestätigter Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre. Die IR im Saxagliptinarm lag bei 0,3 bestätigter Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre. Damit zeigt sich also auch bei älteren Patienten, dass Saxagliptin in Kombination mit Metformin ein äußerst niedriges intrinsisches Potenziall hat Hypoglykämien zu verursachen, während das Hypoglykämie-Potenziall bei Sulfonylharnstoffen deutlich erhöht ist. 2.6. <u>Eine schnelle initiale HbA1c-Senkung, in welcher Hypoglykämien häufiger auftreten, korreliert nicht unbedingt mit einer HbA1c Zielerreichung nach 52 Wochen</u> Um auszuschließen, dass Patienten, welche unter einem SU eine Hypoglykämie erlitten haben als „übertherapiert“ angesehen werden, 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 3 Patien-	

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)
	ten mit Saxagliptin+Metformin (0,7%) gegenüber 56 Patienten mit Glipizid+Metformin (12,5%) einen HbA1c-Wert ≥7% plus mind. ein hypoglykämisches Ereignis (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -12,5 [-16,2; -9,4]). In der Studie D1680L00002 hatten 9 der Patienten mit Saxagliptin+Metformin (2,5%) und 49 der Patienten mit Glimepirid+Metformin (14,2%) einen HbA1c-Wert ≥7% plus mind. ein hypoglykämisches Ereignis (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -11,7 [-16,0; -7,8]). Dieser Effekt war auch in der Studie D1680C00001 in Woche 104 zu beobachten (Tabelle 2). Eine altersstratifizierte Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse Tabelle **3** (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013). Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und mindestens einem patientenberichteten hypoglykämischen Ereignis	

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**	**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**	**Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**	**Metformin+ Glipizid**	
Nach 52 Wochen	423 3 (0,7)	423 56 (13,2)	-12,5 [-16,2; -9,4] p-Wert <0,0001

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)

Nach 104 Wochen	423	7 (1,7)	423	83 (19,6)	-18,0 [-22,2; -14,2] p-Wert <0,0001
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**		
Nach 52 Wochen	353	9 (2,5)	345	49 (14,2)	-11,7 [-16,0; -7,8] p-Wert <0,0001

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und mindestens einem patientenberichteten hypoglykämischen Ereignis stratifiziert nach Alter

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**		**Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin +Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**		
Nach 52 Wochen <75	402	3 (0,7)	402	53 (13,2)	-12,4 [-16,2; -9,3]; p-Wert <0,0001

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)

	Nach 104 Wochen <75	402	7 (1,7))	402	83 (19,9)	-18,2 [-22,5; -14,2]; p-Wert <0,0001
	Nach 52 Wochen ≥75	21	0 (0,0)	21	3 (14,3)	-14,3 [-35,8; 3,0]; p-Wert = 0,2317
	Nach 104 Wochen ≥75	21	0 (0,0)	21	3 (14,3)	-14,3 [-35,8; 3,0]; p-Wert = 0,2317
	D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**		
	Nach 52 Wochen <75 ≥75	212 141	5 (2,4) 9 (2,8)	210 135	33 (15,7) 16 (11,9)	-13,4 [-19,3; -8,3]; p-Wert <0,0001 -9,0 [-16,0; -2,8]; p-Wert = 0,0046

Eine weitere Analyse, bei der die Auswirkung einer Dosiserhöhung der Sulfonylharnstoffe auf die Rate bestätigter Hypoglykämien un-

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)
	tersucht wurde, zeigte dass bei Patienten diese schon unter initialer Dosierung von 5 mg Glipizid und 1 mg 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 5 mg/Tag und von Glimepirid 1 mg/Tag. In der Studie D1680C00001 traten in Woche 52 bei keinem der Patienten mit Saxagliptin+Metformin und bei 13 von 73 der Patienten (17,8%9 mit Glipizid+Metformin, welche keine Erhöhung der initialen Dosis Glipizid erhalten haben mindestens ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis auf (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -17,8 [-28,8; -10,3]). (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013). In der Studie D1680L00002 traten bis zu Woche 52 bei einem von 359 der Patienten (0,3%) unter Saxagliptin+Metformin und bei 6 von 84 der Patienten (7,1%) unter Glimepirid+Metformin, welche keine Erhöhung der initialen Dosis Glimepirid erhalten haben mindestens ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis auf (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -6,9 [-14,6; -3,0], siehe Tabelle 4 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013). Eine altersstratifizierte Analyse zeigte für Patienten <75 und ≥75 Jahre ähnliche Ergebnisse (Tabelle 5) (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013)	

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)

Tabelle 4: Anzahl der Patienten ohne Dosiserhöhung und mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤50 mg/dl) (Glimepirid 1 mg/Tag, Glipizid 5 mg/Tag)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**		**Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin +Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**		
Nach 52 Wochen	428	0 (0)	73	13 (17,8)	-17,8 [-28,8; -10,3] p-Wert <0,0001
Nach 104 Wochen	428	0 (0)	73	13 (17,8)	-17,8 [-28,8; -10,3] p-Wert <0,0001
D1680L00002	**Metformin +Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**		
Nach 52 Wochen	359	1 (0,3)	84	6 (7,1)	-6,9 [-14,6; -3,0] p-Wert = 0,0002

Tabelle 5: Anzahl der Patienten ohne Dosiserhöhung und mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤50 mg/dl) (Glimepirid 1 mg/Tag, Glipizid 5 mg/Tag) stratifiziert nach Alter

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**		**Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**		
Nach 52 Wochen <75	407	0 (0)	69	13 (18,8)	-18,8 [-29,7; -10,9]; p-Wert <0,0001
Nach 104 Wochen <75	407	0 (0)	69	13 (18,8)	-18,8 [-29,7; -10,9]; p-Wert <0,0001
Nach 52 Wochen ≥75	21	0 (0)	4	0 (0)	0,0 [-37,5; 8,8] Nb
Nach 104 Wochen ≥75	21	0 (0)	4	0 (0)	0,0 [-37,5; 8,8] nb

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)

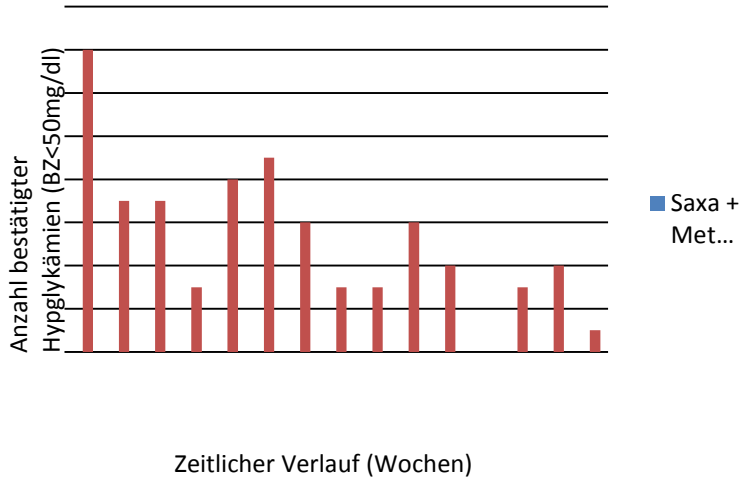
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**		
Nach 52 Wochen <75 ≥75	217 142	0 (0) 1 (0,7)	46 38	2 (4,3) 4 (10,5)	-4,3 [-15,2; -0,8]; p-Wert = 0,03 -9,8 [-23,8; -3,2]; p-Wert = 0,0074

Vorgeschlagene Änderung bzw. Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

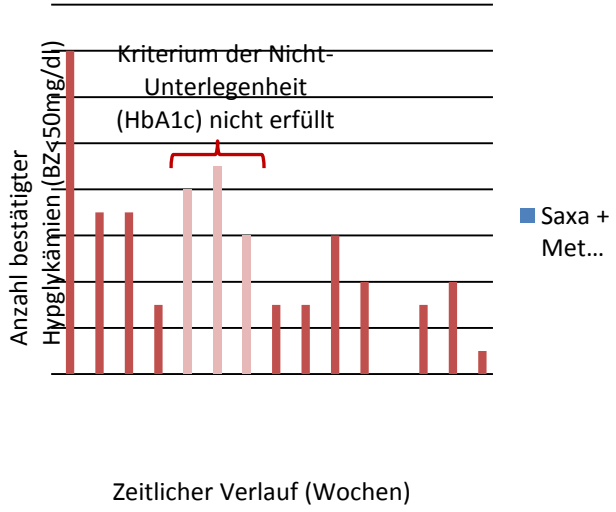
Es treten signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin+Metformin-Arm auf, was einen Patienten-relevanten Zusatznutzen in der Indikation Add-on Metformin darstellt.

Hypoglykämien sind eine bekannte sehr häufige Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (STADApharm GmbH, 2010), welche durch das Wirkprinzip der Substanz bedingt sind und auch unter fachgerechter Anwendung nicht vermeidbar sind. Saxagliptin hat ein niedriges intrinsisches Hypoglykämie-Risiko, da Saxagliptin eine Insulinerhöhung primär nachdem der Patient gegessen hat, verursacht und nicht weil DPP4-Inhibitoren „schwach wirken“ würden. Metformin ist das beste und lang gekannte Beispiel dafür, dass eine effektive

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Blutzucker möglich ist auch ohne vermehrt Hypoglykämie zu verursachen.  Abbildung 5: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse <50 mg/dl im Zeitverlauf (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013) – Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin Aus den Abbildung 2 und Abbildung 3 ist klar zu ersehen, dass Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff nicht nur zu Beginn der Therapie, sondern auch während des weiteren Verlaufs der Studie auftre-	

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)
	ten.Starke HbA1c-Senkung durch Sulfonylharnstoff kann nicht alle Hypoglykämien erklären Es ist nicht schlüssig zu behaupten, eine adäquate und schnelle HbA1c-Senkung führe automatisch zu Hypoglykämien. In der Studie D1680C00001 sind ca. 70% der bestätigten Hypoglykämien (<50 mg/dl) auf die unterschiedlichen Substanzen und nicht die Dosierung zurückzuführen. Abbildung 4 stellt die Anzahl der bestätigten Hypoglykämien im Verlauf der Behandlung dar. Auch wenn die Hypoglykämien zu den Zeitpunkten, zu denen nicht eindeutig belegen werden kann, dass Saxagliptin dem Glipizid in der HbA1c Senkung nicht unterlegen ist (Woche12-24) ausschließt, verbleiben immer noch 70% der bestätigten Hypoglykämien welche nicht durch eine bessere HbA1c Senkung erklärt werden können. Darüber hinaus hatten 30% der Patienten mit einer Hypoglykämie schon in den ersten drei Wochen der Sulfonylharnstoff-Therapie die erste Hypoglykämie. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patienten auf der Startdosis von 5 mg Glipizid und die mittlere HbA1c Senkung war in den beiden Behandlungsarmen nahezu identisch. Auch im späteren Verlauf in den Phasen vergleichbarer HbA1c-Reduktion von Saxagliptin+Metformin mit Glipizid+Metformin (Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt) treten im Glipizid+Metformin-Arm häufig bestätigte Hypoglykämien auf.	

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)
	 Abbildung 6: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse <50mg/dl im Zeitverlauf (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013) – Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin (Zwischen Woche 12 und Woche 24 war bzgl. der HbA1c-Senkung das ‚Nicht-Unterlegenheitskriterium‘ nicht erfüllt) 2.7. <u>Auch unter Glimepirid erleiden Patienten häufig Hypoglykämien</u> Die Inzidenzrate (IR) der bestätigten Hypoglykämien war unter Sul-	

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)
	fonylharnstoffen in beiden Studien, in denen Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin untersucht wurde, hoch. In der Studie D1680C00001, in der Saxagliptin direkt mit Glipizid verglichen wurde, lag im Glipizidarm nach 104 Wochen die IR bei 12,82 bestätigten Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre, während die IR im Saxagliptinarm bei 0 lag (Inzidenz Rate Ratio; [95%-KI]: 0.00; [0.00 – 0.10]). In der Studie D1680L00002, in der nur ältere Patienten rekrutiert wurden, betrug die Inzidenzrate nach 52 Wochen im Glimepiridarm 24,71 bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre. Die IR im Saxagliptinarm lag bei 0,3 bestätigten Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (Inzidenz Rate Ratio; [95%-KI]: 0.01; [0.00 – 0.09]). Damit zeigt sich also auch bei älteren Patienten, dass Saxagliptin in Kombination mit Metformin ein äußerst niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko hat, während das Hypoglykämierisiko bei Sulfonylharnstoffen deutlich erhöht ist. Beide Studien zeigen somit einen statistisch hochsignifikanten und klinisch relevanten Unterschied in der Hypoglykämieinzidenz zwischen Saxagliptin und den Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glipizid. 2.8. <u>Hypoglykämie-Vorteil unter Saxagliptin auch bei Patienten mit nur moderater HbA1c-Senkung</u> Um dem Einwand zu begegnen, dass bei Patienten, welche unter einem Sulfonylharnstoff eine Hypoglykämie erlitten haben, eine „Übertherapie“ in Form einer zu starken HbA1c-Senkung vorge-	

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)
	nommen worden sein könnte, wurden die im folgenden dargestellten Subgruppenanalysen aus den beiden direkt vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vorgenommen. Es wurde jeweils in beiden Studienarmen untersucht, wie viele der Patienten, die eine Hypoglykämien erlitten zur Woche 52 einen HbA1c-Wert ≥7% hatten und damit sicherlich nicht übertherapiert waren. In der Studie D1680C00001 hatten unter den Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% zu Woche 52 nur 3 Patienten mit Saxagliptin+Metformin (0,7%) gegenüber 56 Patienten mit Glipizid+Metformin (12,5%) ein hypoglykämisches Ereignis (absolute Risikodifferenz [95%KI]: -12,5% [-16,2; -9,4]). In der Studie D1680L00002 hatten unter den Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% zu Woche 52 insgesamt 9 der Patienten mit Saxagliptin+Metformin (2,5%) und 49 der Patienten mit Glimepirid+Metformin (14,2%) mindestens ein hypoglykämisches Ereignis (absolute Risikodifferenz [95%KI]: -11,7% [-16,0; -7,8]). Dieser Effekt war auch in der Studie D1680C00001 in Woche 104 zu beobachten (Tabelle 6 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013). Eine altersstratifizierte Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse sowohl bei den unter 75-Jährigen als auch bei den über 75-Jährigen (Tabelle 7 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013). Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und mindestens einem patientenberichteten hypoglykämischen Ereignis	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**		**Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**		
Nach 52 Wochen	423	3 (0,7)	423	56 (13,2)	-12,5 [-16,2; -9,4] p-Wert <0,0001
Nach 104 Wochen	423	7 (1,7)	423	83 (19,6)	-18,0 [-22,2; -14,2] p-Wert <0,0001
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**		
Nach 52 Wochen	353	9 (2,5)	345	49 (14,2)	-11,7 [-16,0; -7,8] p-Wert <0,0001

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)

Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und mindestens einem patientenberichteten hypoglykämischen Ereignis stratifiziert nach Alter

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**		**Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin +Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**		
Nach 52 Wochen <75	402	3 (0,7)	402	53 (13,2)	-12,4 [-16,2; -9,3]; p-Wert <0,0001
Nach 104 Wochen <75	402	7 (1,7))	402	83 (19,9)	-18,2 [-22,5; -14,2]; p-Wert <0,0001

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)

	Nach 52 Wochen ≥75	21	0 (0,0)	21	3 (14,3)	-14,3 [-35,8; 3,0]; p-Wert = 0,2317
	Nach 104 Wochen ≥75	21	0 (0,0)	21	3 (14,3)	-14,3 [-35,8; 3,0]; p-Wert = 0,2317
	D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**		
	Nach 52 Wochen <75 ≥75	212 141	5 (2,4) 9 (2,8)	210 135	33 (15,7) 16 (11,9)	-13,4 [-19,3; -8,3]; p-Wert <0,0001 -9,0 [-16,0; -2,8]; p-Wert = 0,0046

Eine weitere Analyse, bei der die Auswirkung einer Dosiserhöhung der Sulfonylharnstoffe auf die Rate bestätigter Hypoglykämien untersucht wurde, zeigte dass Hypoglykämien schon unter initialer Dosierung von 5 mg Glipizid und 1 mg Glimepirid statistisch signifikant häufiger bei den Sulfonylharnstoffen auftraten. In dieser Analyse wurden ausschließlich Patienten ohne Hochtitrierung des Sul-

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)
	fonylharnstoffs betrachtet. Die Initialdosis – hier gleichbedeutend mit der Erhaltungsdosis – von Glipizid betrug 5mg/Tag und von Glimepirid 1 mg/Tag. In der Studie D1680C00001 traten in Woche 52 bei keinem der Patienten unter Saxagliptin+Metformin und bei 13 von 73 der Patienten (17,8%) unter Glipizid+Metformin, welche keine Erhöhung der initialen Dosis Glipizid erhalten hatten, mindestens ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis auf (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -17,8 [-28,8; -10,3], siehe Tabelle 8 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013) . In der Studie D1680L00002 traten bis zu Woche 52 bei einem von 359 der Patienten (0,3%) unter Saxagliptin+Metformin und bei 6 von 84 der Patienten (7,1%) unter Glimepirid+Metformin, welche keine Erhöhung der initialen Dosis Glimepirid erhalten hatten mindestens ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis auf (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -6,9 [-14,6; -3,0], siehe Tabelle 8 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013). Eine altersstratifizierte Analyse zeigte für Patienten <75 und ≥75 Jahre ähnliche Ergebnisse (Tabelle 9, (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013) . Tabelle 8: Anzahl der Patienten ohne Dosiserhöhung und mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤50 mg/dl)	

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)

(Glimepirid 1 mg/Tag, Glipizid 5 mg/Tag)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**		**Absolute Risikodifferenz Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin +Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**		
Nach 52 Wochen	428	0 (0)	73	13 (17,8)	-17,8 [-28,8; -10,3] p-Wert <0,0001
Nach 104 Wochen	428	0 (0)	73	13 (17,8)	-17,8 [-28,8; -10,3] p-Wert <0,0001
D1680L00002	**Metformin +Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**		
Nach 52 Wochen	359	1 (0,3)	84	6 (7,1)	-6,9 [-14,6; -3,0] p-Wert = 0,0002

Tabelle 9: Anzahl der Patienten ohne Dosiserhöhung und mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤50 mg/dl) (Glimepirid 1 mg/Tag, Glipizid 5 mg/Tag) stratifiziert nach Alter

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)**		**Absolute Risikodifferenz Gruppenunterschied (%) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**		
Nach 52 Wochen <75	407	0 (0)	69	13 (18,8)	-18,8 [-29,7; -10,9]; p-Wert <0,0001
Nach 104 Wochen <75	407	0 (0)	69	13 (18,8)	-18,8 [-29,7; -10,9]; p-Wert <0,0001
Nach 52 Wochen ≥75	21	0 (0)	4	0 (0)	0,0 [-37,5; 8,8] Nb

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)

Nach 104 Wochen ≥75	21 0 (0)	4 0 (0)	0,0 [-37,5; 8,8] nb
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**	**Metformin+ Glimepirid**	
Nach 52 Wochen <75 ≥75	217 0 (0) 142 1 (0,7)	46 2 (4,3) 38 4 (10,5)	-4,3 [-15,2; -0,8]; p-Wert = 0,03 -9,8 [-23,8; -3,2]; p-Wert = 0,0074

Vorgeschlagene Änderung bzw. Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Es treten signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin+Metformin-Arm auf, was einen patientenrelevanten Zusatznutzen in der Indikation Add-on Metformin darstellt.

Hypoglykämien sind eine bekannte, sehr häufige Nebenwirkung

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 Sulfonylharnstoffen (ratiopharm GmbH, 2012) , welche durch das Wirkprinzip der Substanz bedingt sind und auch unter fachgerechter Anwendung nicht vermeidbar sind. Saxagliptin dagegen senkt den Blutzucker effektiv und hat gleichzeitig ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko aufgrund seines nahrungsabhängigen Wirkmechanismus. Metformin ist das Beste und lang bekannte Beispiel dafür, dass eine effektive Blutzuckersenkung auch ohne vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien möglich ist.	
	3. Add on Metformin: Vergleichbarkeit der Studien Saxagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin und Sitagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin und Relevanz für die Nutzenbewertung • Die Vorgaben für die Glipizid-Titration waren in den Studien P024 (Sitagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin) und D1680C00001 (Saxagliptin+Metformin) fast gleich. • Die erzielten HbA1c-Senkungen in den Glipizid-Armen beider Studien waren identisch: Zu keinem der betrachteten Zeitpunkte wurde ein statistisch signifikanter, geschweige denn ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den HbA1c-Verläufen der beiden Glipizid-Gruppen gefunden. • Das HbA1c-Senkungspotenziall von Saxagliptin+Metformin ist mit dem von Sitagliptin+Metformin vergleichbar. Dies schlägt sich auch in der Fachinformation von Saxagliptin nieder. • Die Nichtunterlegenheit in der Blutzuckersenkung von Saxagliptin versus Glipizid wurde von der EMA eindeutig nur für den	Siehe Ausführungen Seite 83 ff.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S. 76 IQWiG A13-02	Wirkstoff Saxagliptin als belegt beurteilt. **IQWiG Argumentation**: *„Es gibt keine Hinweise, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie P024 erheblich ausgewirkt haben. Es ist zwar unklar, ob dies allein durch die weniger strikten Vorgaben zur Titration von Glipizid im Vergleich zu den genannten Studien mit Linagliptin oder Saxagliptin oder auch durch eine stärkere blutzuckersenkende Wirksamkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin bzw. Saxagliptin begründet ist. Letztlich führt dies jedoch dazu, dass die Ergebnisse der Studie P024 interpretierbar sind und für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden können.“ (Sitagliptin-Nutzenbewertung Seiten 74 und 76)* Das IQWiG untersucht in seiner Dossier-Bewertung der Studie P024(Sitagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin), ob sich die aus Sicht des IQWiG unterschiedlichen Therapiestrategien so „erheblich ausgewirkt haben, dass eine Interpretation der Studie für den Vergleich der beiden Wirkstoffe nicht möglich ist“. Für die Studie P024 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass keine erheblichen Auswirkungen der unterschiedlichen Strategien vorliegen und die Studien daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Die im Wesentlichen gleichartige Studie D1680C00001 (Saxagliptin/Metformin vs. Glipizid/Metformin) schließt das IQWiG hingegen von der Nutzenbewertung aus.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	• **Es widerspricht den zentralen Prinzipien der evidenzbasierten Medizin, dass der Einschluss oder Ausschluss von Studien von den Ergebnissen der Studie abhängig gemacht wird.** In ähnlicher Weise geht das IQWiG auch bezogen auf die Analyse der zeitlichen Verteilung unerwünschter Effekte vor – hier wird der Einschluss oder Ausschluss einer Studie vom Nebenwirkungsprofil des Komparators abhängig gemacht. Ein derartiges Vorgehen kann zu stark verzerrten Aussagen aufgrund selektiver Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung bestimmter Studien führen. • Bei der Untersuchung, ob aus Sicht des IQWiG „erhebliche Auswirkungen der unterschiedlichen Strategien vorliegen“, werden u a. die Verläufe von HbA1c und Nüchternblutglukose der beiden Therapiearme miteinander verglichen. Dieser Vergleich erfolgt in absolut intransparenter Weise nach keinen zuvor (oder zumindest post-hoc) festgelegten oder definierten Regeln – stattdessen spricht das IQWiG unpräzise z.B. von einem „weitgehend einheitlichen Bild“ für die Studie P024. Das IQWiG macht die schwerwiegende Entscheidung über den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung von vagen, nicht definierten, nicht nachprüfbaren und somit insgesamt nicht nachvollziehbaren Kriterien abhängig.	

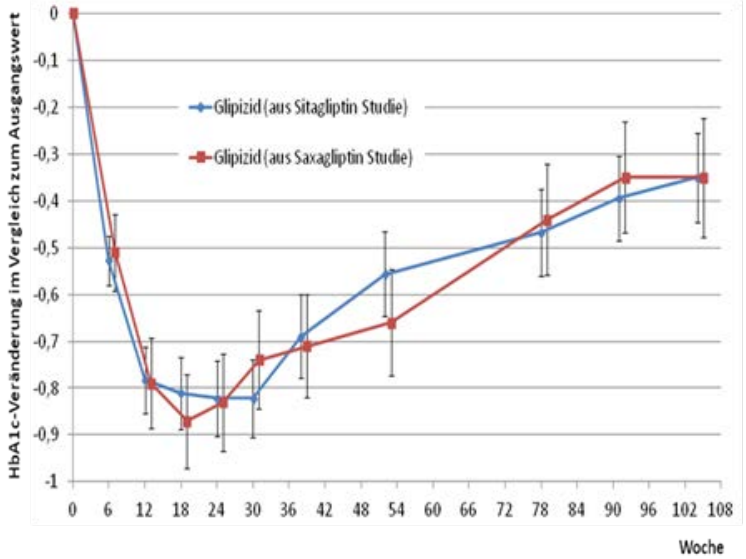
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

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)
	Position von AZ/BMS: **Die Vorgaben für die Glipizid-Titration waren in den Studien P024 (Sitagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin) und D1680C00001 (Saxagliptin+Metformin) vergleichbar**: • Der Zielwert für die Nüchternglukose (<110 mg/dl) war in der Saxagliptin-Studie und der Sitagliptin-Studie identisch • In beiden Studien wurde die Entscheidung zur Titration individuell auf der Basis des Gesamtbefundes des Patienten getroffen: **Saxagliptin-Studie D1680C00001:** Die Entscheidung zur Erhöhung oder Reduktion der Glipizid-Dosis wurde bei den Visiten im Studienzentrum anhand des aktuell gemessenen Nüchternblutzuckers getroffen, unter Berücksichtigung der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte zwischen den Visiten. *„The patients will be instructed to monitor their blood glucose at least every second day. Hypoglycaemic events should be entered into the patient diary. The evaluation at each of the titration visits and final decision by the investigator on dose increase (or decrease) should take into account both the plasma glucose measurements made by the patients prior to visits and the investigator’s measurements at the titration visits.” (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2011)* Eine Dosiserhöhung wurde nur in dem Fall vorgenommen,	

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)
	wenn der Patient die niedrigere Dosis vertragen hatte, also keine Hypoglykämien bzw. andere Unverträglichkeiten aufgetreten waren (=maximal tolerierbare Dosis) und die Blutzuckereinstellung immer noch unzureichend war. *“Patients in the glipizide plus metformin arm, glipizide dose will be titrated to optimal effect (FPG ≤6.1 mmol/L, ≤110mg/dL) or the highest tolerable dose during a period of 18 weeks.”* **Sitagliptin-Studie P024:** Eine Glipizid Dosiserhöhung wurde vorgenommen, wenn alle nüchtern und präprandial per Fingerpunktion gemessenen Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite über >110 mg/dl lagen und seit der letzten Dosissteigerung kein hypoglykämisches Ereignis aufgetreten war bzw. wenn eine Dosiserhöhung nach Einschätzung des Studienarztes für den Patienten keine Gefährdung durch Hypoglykämien darstellte (IQWiG, 2013a). • Eine Erhöhungen der Glipizid-Dosis waren in der Sitagliptin-Studie alle 1-3 Wochen möglich, in der Saxagliptin-Studie hingegen nur alle 3 Wochen. Die längeren Zeitabstände zwischen den Titrationsschritten sprechen nicht für eine aggressivere, sondern im Gegenteil eine liberalere Titration in der Saxagliptin-Studie. **Die erzielten HbA1c-Senkungen in den Glipizid-Armen beider Studien waren identisch:**	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca GmbH

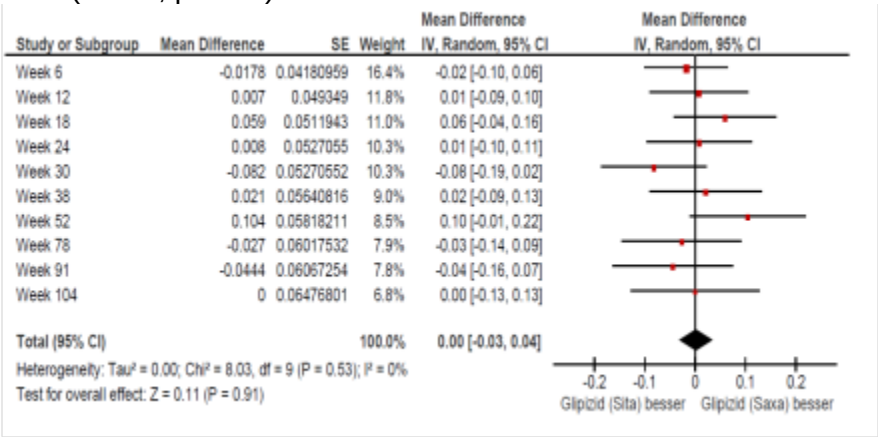
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir haben die HbA1c Senkung unter Glipizid in den Studien P024 und D1680C00001 miteinander verglichen. Zu keinem der betrachteten Zeitpunkte wurde ein statistisch signifikanter, geschweige denn ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den HbA1c-Verläufen der beiden Glipizid-Gruppen gefunden. Alle Obergrenzen der Konfidenzintervalle für die Differenz lagen weit unter 0,3%. Zur Gegenüberstellung des Zeitverlaufes des HbA1c wurden die verfügbaren, korrespondierenden (d.h. zum selben Zeitpunkt) gemessenen Werte für den Glipizid-Arm der P024-Studie und der D1680C00001-Studie extrahiert (Mittelwert und Standardabweichung). Als Datengrundlage wurden dafür die Abbildung in der IQWIG-Bewertung zu Sitagliptin (Abbildung 10) (IQWiG, 2013a) bzw. die Daten aus dem Studienbericht zur Saxagliptin-Studie genutzt. Für jeden Zeitpunkt wurde die Differenz dieser beiden Mittelwerte (inkl. Standardfehler) berechnet, um die HbA1c-Verläufe in diesen beiden Studienarmen über die Zeit vergleichen zu können. Wie aus der Abbildung 7 hervorgeht, stimmten die HbA1c-Verläufe der beiden Glipzid-Gruppen sehr gut überein.	

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)
	 Abbildung 7:Verlauf des HbA1c in den Glipizid-Armen der Sitagliptin- und Saxagliptin-Studie (Mittelwertsdifferenz inkl. 95% Konfidenzintervalle) Tabelle 10 zeigt die Mittelwertdifferenzen zu den jeweiligen Zeitpunkten inkl. der 95% Konfidenzintervalle. Obwohl die Berechnung der Konfidenzintervalle ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt wurde, fand sich für keinen der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen HbA1c-	

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)
	Mittelwerten. Zudem befanden sich sämtliche Obergrenzen der Konfidenzintervalle für die Differenz unterhalb des als klinisch relevant eingeschätzten Unterschieds von 0,3%. Tabelle 10: Differenz der HbA1c-Veränderungen (relativ zum Ausgangswert) zwischen der Glipizid-Gruppe aus der Sitagliptin-Studie und der Glipizid-Gruppe aus der Saxagliptin-Studie	

Zeitpunkt	Differenz der HbA1c-Veränderungen (relativ zum Ausgangswert), inkl. 95% Konfidenzintervall Glipizid (Sita-Studie) vs. Glipizid (Saxa-Studie)
Woche 6	-0,02 [95% KI -0,10; 0,06]
Woche 12	0,01 [95% KI -0,09; 0,10]
Woche 18	0,06 [95% KI -0,04; 0,16]
Woche 24	0,08 [95% KI -0,10; 0,11]
Woche 30	-0,08 [95% KI -0,19; 0,02]
Woche 38	0,02 [95% KI -0,09; 0,13]
Woche 52	0,10 [95% KI -0,01; 0,22]
Woche 78	-0,03 [95% KI -0,14; 0,09]
Woche 91	-0,04 [95% KI -0,16; 0,07]
Woche 104	0,00 [95% KI -0,13; 0,13]

Ergänzend wurden die beobachteten Mittelwertdifferenzen für die verschiedenen Zeitpunkte in der folgenden Abbildung als Forest-

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)
	Plot dargestellt und im Sinne einer Meta-Analyse zusammengefasst. Auch wenn die formalen statistischen Voraussetzungen für dieses Vorgehen nicht komplett erfüllt sind, so weist diese zusätzliche Analyse doch eindeutig darauf hin, dass es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab (Abbildung 8). Auch Hinweise auf eine Heterogenität unter diesen Werten gab es nicht (I^2=0%; p=0.53).  Abbildung 8: Forest-Plot und Meta-analytische Zusammenfassung der beobachteten Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden Glipizid-Gruppen. In beiden Studien erfolgte also eine vergleichbare zielwertgerichtete Titration. Das IQWiG schrieb aber lediglich in der Saxagliptin+Metformin-Bewertung: „Eine zielwertgerichtete Titration, insbe-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	sondere mit einem normnahen Zielwert ist in der Fachinformation von Glipizid nicht vorgesehen.“ Wenn dieser Punkt für die Bewertung der Sitagliptin/Glipizid-Studie keine Rolle spielt, dann kann ein vergleichbares Vorgehen in der Saxagliptin+Glipizid-Studie nicht zum Ausschluss der Studie aus der Bewertung führen. Im Beschluss zum fixen Kombination Saxagliptin+Metformin hat der G-BA die Studie D1680C00001 (Saxagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin) bereits als für die Nutzenbewertung relevant bewertet und das Studiendesign ausdrücklich anerkannt. Wörtlich schreibt der G-BA in den Tragenden Gründen: „*Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung 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.*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). **IQWiG-Argumentation:** *„Für einen relevanten Teil der in die Studie (Anmerkung: die Studie D1680C00001) eingeschlossenen Patienten kann nicht von einer*	

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)
S. 7	*unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätten.“* **Position von AZ/BMS:** Die Beurteilung, ob bei einem Patienten eine Intensivierung der Therapie erforderlich ist oder nicht, erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt. Dies geschah auch in den beiden Saxagliptinstudien (D1680C00001 und D1680L00002). Damit bilden die Studien die Behandlungsrealität in der Praxis ab. • Der Anteil der Patienten in Studie D1680C00001 mit einem HbA1c-Wert von <7% zu Studienbeginn wurde im Saxagliptin-Dossier angegeben (Saxagliptin-Gruppe: 23,1%; Glipizid-Gruppe: 24,4%). Für das IQWiG ist dies ein Grund, die Studie vorab aus der Bewertung auszuschließen. • Im Sitagliptin-Dossier fehlen entsprechende Angaben aus der Studie P024. Da ebenfalls Patienten ab HbA1c-Werten ≥6,5 % eingeschlossen werden konnten und die mittleren HbA1c-Werte der Patienten in Studie D1680C00001 und Studie P024 zum Studienbeginn identisch waren (7,7% vs. 7,7%), kann von vergleichbaren Patientenpopulationen ausgegangen werden. • An dieser Stelle ist auch wichtig zu bemerken, dass das HbA1c Einschlusskriterium in der Studie D1680L00002 bei ≥7.0% und ≤9.0% lag und folglich wies kein Patient zum Studienbeginn einen normnahen Blutzuckerwert aufwies.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
IQWiG A13-14	**IQWiG Argumentation**: *„Wie in der Studie P803 (Fragestellung B1) zeigt sich außerdem auch in der Studie P024 eine stärkere Wirksamkeit von Sitagliptin auf den HbA1c-Wert als von Linagliptin in der Studie 1218.20. Auch in der Studie P024 waren die maximalen Differenzen zwischen dem Gliptin- und dem Sulfonylharnstoff-Arm geringer als in der Linagliptin-Studie und zu keinem Zeitpunkt in einem Bereich der Linagliptin- oder der Saxagliptin/Metformin-Studie.“* **Position von AZ/BMS**: **Das HbA1c-Senkungspotenzial von Saxagliptin+Metformin ist dem von Sitagliptin+Metformin vergleichbar.** Im Dossier wurde sowohl ein direkter Vergleich (Studie D1680C00002) als auch ein indirekter Vergleich zwischen Saxagliptin+Metformin und Sitagliptin+Metformin dargestellt. In keinem der Vergleiche und für keinen der patientenrelevanten Endpunkte wurde ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Interventionen gefunden. Die Daten zur Studie D1680C00002 sind auch in der Fachinformation von Saxagliptin festgehalten: *„Zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (403 Patienten) verglichen mit Sitagliptin 100 mg in Kombination mit Metformin*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S. 76 IQWiG A13-02	*(398 Patienten) wurde eine 18-wöchige Studie mit 801 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein durchgeführt. Nach 18 Wochen war Saxagliptin gegenüber Sitagliptin hinsichtlich der mittleren Reduktion des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert sowohl in der Per-Protocol-Analyse als auch dem vollständigen Analysensatz nicht-unterlegen (non-inferior). In der primären Per-Protocol-Analyse betrugen die Reduktionen des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert für Saxagliptin bzw. Sitagliptin – 0,5% (Mittelwert und Median) und – 0,6% (Mittelwert und Median). Im konfirmatorischen, vollständigen Analysensatz betrugen die mittleren Reduktionen – 0,4% und – 0,6% für Saxagliptin bzw. Sitagliptin mit medianen Reduktionen von – 0,5% in beiden Gruppen.“ (AstraZeneca / Bristol-Myers, 2013)* . Die Nichtunterlegenheit versus Glipizid wurde durch die EMA eindeutig nur für Saxagliptin als belegt beurteilt (EMA, 2011): *“The CHMP concluded that both treatments resulted in a reduction from baseline to week 52 in HbA1c. Treatment with saxagliptin plus metformin was non-inferior to treatment with glipizide plus metformin. A delta of <0.35% might be too large for baseline HbA1c of 7.5%, however the difference in mean change from baseline between treatment groups was so small [0.06 (-0.05% to 0.16%)] that the conclusion of non-inferiority is acceptable.”*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Beurteilung von Endpunkten wie Gesamtmortalität auf Basis von Studien, welche zur Beurteilung der Blutzuckersenkung angelegt wurden **IQWiG-Argumentation:** *„Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene nur positive Effekte. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Gesamtmortalität (nur für Männer) sowie […].“* **Position von AZ/BMS:** In der Studie P024 lag die Gesamtmortalität im Sitagliptin+Metformin-Arm (1 Todesfall) mit einer kumulativen Gesamtmortalität von 0,2% in der Größenordnung, wie sie auch in anderen Studien mit Gliptinen gefunden wurde. In der Studie D1680C00001 betrug im Saxagliptin+Metformin-Arm die kumulative Gesamtmortalität (2 Todesfälle) 0,47%. In der Metaanalyse von Karagiannis et al. lag die kumulative Gesamtmortalität in 19 einbezogenen Studien mit verschiedenen DPP-4-Inhibitoren im Gliptin-Arm zwischen	Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn zu Woche 52 sowie Woche 104 für Studie D1680C00001) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen

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)
S.89 IQWiG A13-02	0,22% und 0,78% (Karagiannis et al., 2012). In der Studie P024 lag die Gesamtmortalität im Glipizid+Metformin-Arm bei 8 Todesfällen mit einer kumulativen Gesamtmortalität von 1,4% hingegen weit höher als in der Studie D1680C00001. Dort betrug sie im Glipizid+Metformin-Arm 0,47% (2 Todesfälle). Sie lag ebenfalls weit höher als in den Sulfonylharnstoffarmen der 7 entsprechenden in die Metaanalyse von Karagiannis einbezogenen Studien. Dort betrug die kumulative Gesamtmortalität in diesen Studienarmen 0,52%. Das IQWiG wertet den genannten Befund einer überproportional hohen Mortalität im Sulfonylharnstoff-Arm der Studie P024 als Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen durch Sitagliptin. AZ/BMS stimmt mit dem IQWiG überein, dass durchaus Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass DPP-4-Inhibitoren mehr klinisch relevante Vorteile gegenüber Sulfonylharnstoffen besitzen als randomisierte Studien bislang nachweisen konnten. Ob auch ein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben dazugehört, ist nach aktueller Datenlage unklar. Eine im Jahr 2012 publizierte Meta-Analyse von DPP-4-Inhibitoren (Karagiannis T et al. 2012) berechnete einen Risikoschätzer von RR=0,79, der statistisch nicht signifikant war (95% KI 0,38; 1,62). Hinweise auf Heterogenität zwischen den verschiedenen DPP-4-Inhibitor-Studien gab es bezüglich des Endpunktes Gesamtmortalität nicht (I^2=0%). Das Ausmaß des auf Basis der Ergebnisse von Studie P024 geschätzten Effektes (ca. 80%	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 plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plusMetformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Kriteriums „Erreichen des HbA1c < 7% ohne

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)
	Reduktion des Gesamtmortalitäts-Risikos) liegt weit über den Effekten aller bekannten medikamentösen Interventionen in endokrinologischen / kardiovaskulären Indikationen und ist daher biologisch kaum zu interpretieren. Ein signifikanter Unterschied der Mortalität zwischen den Studienarmen in einer Studie, hier der Studie P024, kann auf einem wahren Unterschied der Mortalität beruhen. Es kann allerdings auch ein Alpha-Fehler vorliegen, also ein statistisch signifikanter Unterschied durch Zufall, obwohl in Wirklichkeit kein Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt. Bei dem üblicherweise – so auch hier – verwendeten Signifikanzniveau von alpha = 0,05 ist ein solcher Alpha-Fehler in 5 von 100 Studien zu erwarten. Zu Gliptinen liegen zahlreiche Studien vor, die im Zeitraum von bis zu 2 Jahren keinen Vorteil hinsichtlich der Mortaliät gefunden haben, vgl. die zitierte Metaanalyse. Zudem muss das Ergebnis auf seine Plausibilität hin überprüft werden. Hierzu ist festzustellen, dass die Ursachen der gehäuften Todesfälle in der Glipizid-Gruppe laut Publikation (Nauck et al., 2007) nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (Glipizid) standen. Es handelte sich nicht um eine Häufung kardiovaskulärer oder Sulfonylharnstoff-typischer Todesursachen: *“Nine deaths occurred over the 2-year treatment period: eight in the glipizide group [sudden cardiac death, myocardial infarction (n = 2),*	Hypoglykämie“. Nach 52 Wochen lag der Unterschied in der Reduktion des HbA1c zwischen den beiden Gruppen bei 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]).

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)
	cancer-related deaths (n = 3), sepsis and a suicide that occurred 41 days following discontinuation of study drug] and one in the sitagliptin group (trauma related to being struck by a motor vehicle)... None of the deaths was considered by the investigator as related to study drug.” (Seck et al., 2010) Ferner konnten zahlreiche Patienten nicht bis zum vorgesehenen Studienende beobachtet werden (lost to follow-up). Deren Vitalstatus ist naturgemäß ab dem Zeitpunkt der Zensierung nicht bekannt. Dies bedeutet ein hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt. Während das IQWiG bei Sitagliptin einen erheblichen Zusatznutzen auf Basis der P024 Studiendaten ableitet, hat es in der Dossierbewertung zu Saxagliptin geschrieben, dass die vergleichbare Studie D1680C00001 sich nicht dazu eignet Mortalitätsvorteile abzuleiten. **IQWiG Position Auftrag - A13-14** *„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*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S.13	*Sinne eines substanzspezifischen Vorteils.“* **Position AZ/BMS:** Wir stimmen überein, dass aus einzelnen Studien, welche nicht darauf ausgerichtet waren Unterschiede in Mortalität bzw. der Häufigkeit kardialer oder zerebraler Ereignisse zu zeigen, in der Regel keine konfirmatorischen Aussagen zu diesen Endpunkten getroffen werden können. Die Bewertung aller Studien zu DPP-4-Inhibitoren sind nach gleichen Kriterien fair, transparent und konsistent zu bewerten. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 sind unseres Erachtens nach bei der Ermittlung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Der Zusatznutzen von Saxagliptin+Metformin wurde mittels zweier direkter, randomisierter Vergleichsstudien (D1680C00001 und D1680L00002) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin nachgewiesen (Evidenzstufe 1a). In Anlehnung an die IQWiG Methodik kann für die Endpunkte „Gemeinsame Betrachtung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien“ sowie „Gewichtsveränderung“ ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dassbei gleichwertiger effekti-	

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)
IQWiG A13-14	ver Blutzuckerkontrolle die Hypoglykämierate unter Saxagliptin+Metformin bei Patienten <75 Jahre statistisch signifikant geringer ist (OR [95%-KI]: 0,04 [0,01;0,12] nach 52 Wochen). Dieser Effekt ist auch nach 104 Wochen zu beobachten. Die adäquate Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Saxagliptin+Metformin bei gleichzeitigem Vermeiden von Hypoglykämien bedeutet gegenüber der Vergleichstherapie eine bedeutsame Reduktion von nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen, so dass sich diesbezüglich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.	
	4. Eignung der Evidenz im Anwendungsgebiet Add on Sulfonylharnstoff für die Nutzenbewertung • Die vorgelegte Evidenz ist gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und der AM-NutzenV in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. • Die Saxagliptin-Behandlung in der Studie CV181040 entspricht der Zulassung für das Anwendungsgebiet Add on zu Sulfonylharnstoff: Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff-Dosis. • Die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zur	Siehe Ausführungen, Seite

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)
S.19 Z.3 S.20 Z.17	Verwendung im Rahmen des indirekten Vergleichs geeignet, da sie in der laut Zulassung korrekten Zielpopulation durchgeführt wurden. **IQWiG Argumentation:** *„Bei 4 der 6 vom pU herangezogenen Studien (CV181040, Birkeland 1994, Nathan 1999 und Turner 1998) wurde die falsche Patientenpopulation untersucht, d. h. keine Patienten, deren Blutzucker unter einer maximalen Dosis von Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert war.* *Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich.* **Position von AZ/BMS:** 4.1. <u>Die Saxagliptin-Behandlung in der Studie CV181040 entspricht der Zulassung für das Anwendungsgebiet Add on zu Sulfonylharnstoff</u> Die Ergebnisse der Studie CV181040 bildeten die wissenschaftliche Datenbasis aufgrund derer die Europäische Zulassungsbehörde EMA Saxagliptin für die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff	

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)
	zugelassen hat. Diese Indikation wird in der Onglyza®-Fachinformation mit folgenden Worten beschrieben: Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: *„Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit 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.“* (AstraZeneca / Bristol-Myers, 2013) Diese Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation inkludiert nicht die vom IQWiG geforderte, nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer **maximalen** Sulfonylharnstoff-Dosis. Zur Dosierung der Sulfonylharnstoff-Monotherapie vor der Umstellung auf eine Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff/Saxagliptin gibt es in der Onglyza-Fachinformation keine Aussage. Das bedeutet, dass die Einschätzung „Sulfonylharnstoff wirkt nicht ausreichend“ dem behandelnden Arzt obliegt. Keinesfalls lässt sich dieser Indikationsbeschreibung entnehmen, dass vor der zusätzlichen Gabe von Saxagliptin die **maximal** zugelassene Sulfonylharnstoff-Dosis gegeben werden muss oder dass Sulfonylharnstoff so hoch dosiert werden muss, dass bereits Nebenwirkungen aufgetreten sind. Die Indikationsbeschreibung der Onglyza-Fachinformation erlaubt deshalb auch, dass bei einem Patienten	

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)
	eine Steigerung der Dosis des Sulfonylharnstoffs aufgrund allgemeiner ärztlicher Beurteilung oder Bedenken nicht erfolgt und stattdessen zusätzlich Saxagliptin gegeben wird. Damit spiegelt die Zulassung das Design und die Ergebnisse der Zulassungsstudie wider. Dies ist folgerichtig, da für die Zulassung der Indikation „orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff“ in erster Linie diese Studie vorgelegt wurde und die EMA keine Zulassungen für Populationen, für die überhaupt keine Daten vorliegen (so die IQWiG-Behauptung), erteilt. Aufgrund der Tatsache, dass in der Studie CV181040 die Sulfonylharnstoff-Dosis nach der Randomisierung titriert wurde, schließt die Zulassung damit sogar ganz explizit Patienten mit ein, die vor der Umstellung auf die Kombinationsbehandlung Saxagliptin/Sulfonylharnstoff keine maximale Sulfonylharnstoff-Dosis erhalten haben. Die fehlenden Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin widersprechen ebenfalls nicht der zulassungskonformen Durchführung der Studie CV181040. Diese Einschränkung der Indikation durch die Zulassungsbehörde erfolgte nachträglich aufgrund der Überlegung, dass Metformin grundsätzlich erste Wahl sein sollte und nur Patienten mit Kontraindikation und/oder Unverträglichkeiten für Metformin keine Erstbehandlung mit Metformin erhalten sollten. Außerdem ist diese Indikations-Einschränkung durch die Wahl der Worte „ungeeignet“ und „erscheint“ („für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint“) in der Onglyza-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Fachinformation von der EMA selbst bereits erheblich relativiert worden. Beide Worte deuten darauf hin, dass die Einschätzung dem behandelnden Arzt obliegt und er seine Entscheidung auch mit anderen Kriterien begründen kann. Keinesfalls kann aus dieser Formulierung auf das zwingende Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten geschlossen werden. Die erteilte Zulassung für die Kombinationsbehandlung von Saxagliptin mit Sulfonylharnstoffen auf Basis der Gesamtergebnisse der Studie CV181040 zeigt außerdem, dass die EMA die volle Übertragbarkeit der Studiendaten auf die zugelassene Population anerkennt. Diese Entscheidung der Zulassungsbehörde ist grundsätzlich auch für die Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG bindend. 4.2. <u>Die Studien zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zur Verwendung im Rahmen des indirekten Vergleichs geeignet</u> In der AM-NutzenV hat der Gesetzgeber bestimmt, dass die Nutzenbewertung gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und anhand der besten verfügbaren Evidenz erfolgen muss (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2010). Für die Ermittlung von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid], ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt, die geeignete Studien für diesen Ver-	

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)
	gleich (insgesamt fünf) identifiziert hat. Die für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien erfüllen die notwenigen Voraussetzungen für einen Einschluss in die Nutzenbewertung, da – wie oben ausgeführt - eine maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung in der Saxagliptin-Zulassung nicht gefordert ist (Birkeland et al., 1994). Dre fehlende Nachweis von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin in der Studie Turner 1998 widerspricht ebenfalls nicht der Zulassung von Saxagliptin (Turner et al., 1998). Für den Einschluss der Studien Nathan 1988 (Nathan et al., 1988) und Turner 1998 (IQWiG-Argument: Einschluss von Patienten mit alleiniger Diät-Vorbehandlung) spricht zunächst die Vorgabe der AM-NutzenV die beste mögliche Evidenz zu berücksichtigen. Außerdem führt die Berücksichtigung dieser Studien tendenziell eher zu einer Benachteiligung des zu bewertenden Arzneimittels, da in diesem Falle die Patienten, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhielten, möglicherweise in einem früheren Stadium des Typ 2 Diabetes mellitus waren als die Patienten der Studie CV181040. Darüber hinaus wurden die behandlungsnaiven Patienten, da sie nicht zur Zielpopulation gehörten, bei den indirekten Vergleichen nicht berücksichtigt (ausschließliche Analyse der Studien Birkeland	

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)
	1994 und Tovi 1998 (Tovi et al., 1998)). In der Gesamtschau wurden die Studien in den indirekten Vergleich einbezogen, die in der laut Zulassung korrekten Zielpopulation durchgeführt wurden. **Vorgeschlagene Änderung:** Die im Dossier vorgelegte Evidenz sollte im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt und in der Folge der beträchtliche Zusatznutzen von Saxagliptin im Anwendungsgebiet „orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff“ anerkannt werden.	
	5. Eignung der Evidenz im Anwendungsgebiet Add on Metformin+Sulfonylharnstoff für die Nutzenbewertung • Die vorgelegte Evidenz ist gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und der AM-NutzenV in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. • Die Studie D1680L00006 ist für den indirekten Vergleich geeignet da für Gliclazid aktuell in Deutschland eine Zulassung vorliegt und der G-BA Gliclazid in der Festbetragsgruppe „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ eingeschlossen hat. • Die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	den indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff- und/oder maximalen Metformin-Dosis.	
S.27 Z.3	**IQWiG Argumentation**: *„Die placebokontrollierte Studie D1680L00006 entspricht prinzipiell den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung. Somit ist die Studie prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Placebo geeignet. Allerdings besteht eine Unklarheit bezüglich der eingesetzten Sulfonylharnstoffe. Ein großer Anteil (42,4 %) der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde mit Gliclazid statt Glibenclamid (wie in 2 der anderen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt.“*	
S.6 Z.24	*„Auf der Komparator-Seite schließt der pU 3 aus seiner Sicht relevante Studien ein. In allen 3 Studien wurde jeweils nicht die geeignete Patientenpopulation untersucht (keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war).“*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Position von AZ/BMS: 5.1. <u>Der vorgelegte indirekte Vergleich ist zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Triple-Therapie geeignet</u> In der AM-NutzenV hat der Gesetzgeber bestimmt, dass die Nutzenbewertung gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und anhand der besten verfügbaren Evidenz erfolgen muss. In der Dossierbewertung A13-01 erkennt das IQWiG die prinzipielle Eignung der vom AZ/BMS vorgelegten placebokontrollierten Studie D1680L00006 für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Placebo an. Damit haben AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb robuste Evidenz vorgelegt, auf deren Basis auch die kürzlich von der EMA bewilligte Zulassungserweiterung erfolgt ist. Die Behandlung eines Teils der Studienpatienten mit Gliclazid spricht nicht gegen die Berücksichtigung dieser Studie, da für Gliclazid aktuell in Deutschland eine Zulassung vorliegt und der G-BA Gliclazid in der Festbetragsgruppe „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ eingeschlossen hat. Der G-BA hat damit prinzipiell die therapeutische Vergleichbarkeit mit den und die Austauschbarkeit gegen die in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit erwähnten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid konstatiert	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Zur Ermittlung von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) versus den Brückenkomparator Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Placebo wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt, bei der 3 geeignete Studien identifiziert wurden. Die Vortherapie (nur Metformin, Metformin oder Sulfonylharnstoff) und das Glibenclamid-Dosierungsschema (initiale Titrierung) in den Studien Kavapil 2006 und Malone 2003 (Malone et al., 2003; Kvapil et al., 2006) sollten vor dem Hintergrund der anzustrebenden Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz nicht zum Ausschluss der beiden Studien aus der Nutzenbewertung führen. Sollten sich die Patienten der beiden Studien, wie vom IQWiG aufgrund der nicht maximal dosierten Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoff und Metformin spekuliert, in einem früheren Stadium des Typ 2 Diabetes mellitus befunden haben, so würde dies, unterstellt das unterschiedliche Krankheitsstadium der Patienten hätte tatsächlich einen Effekt auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs, höchstens eine Verzerrung zulasten des bewerteten Arzneimittels bedeuten. Die Studie Calle Pascuale 1995 (Calle-Pascual et al., 1995) ist zwar nicht randomisiert, allerdings wurde sie kontrolliert durchgeführt. Im Sinne einer Bewertung der besten verfügbaren Evidenz müsste auch diese Studie berücksichtigt werden.	

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)
	Gegen alle drei Komparator-Studien wendet das IQWiG ein, dass „keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war“ eingeschlossen wurden. Die Forderung nach einer maximalen Dosierung von Metformin und/oder Sulfonylharnstoff lässt sich aus der Indikationsformulierung in der Onglyza®-Fachinformation jedoch nicht ableiten: *„Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert“*. Diese Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer **maximalen** Sulfonylharnstoff- und/oder **maximalen** Metformin-Dosis. Zur Dosierung der vorausgegangenen Sulfonylharnstoff/Metformin-Therapie vor der Umstellung auf Metformin/Sulfonylharnstoff/Saxagliptin gibt es in der Onglyza-Fachinformation keine Aussage. Das bedeutet, dass die Einschätzung „Sulfonylharnstoff und/oder Metformin wirkt nicht ausreichend“ dem behandelnden Arzt obliegt. Bezug nehmend auf die Argumentation des IQWiG, dass es sich in der Studie D1680L00006 um eine schwerer erkrankte Population handelt, würde die im Dossier demonstrierte vergleichbare Blutzu-	

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)
	ckerkontrolle (HbA1c) und vergleichbare Hypoglykämierate darauf schließen lassen, dass hier bei einer Behandlung mit Saxagliptin sogar ein Vorteil vorliegt. Die tendenzielle Benachteiligung des bewerteten Arzneimittels gilt auch für weitere Endpunkte wie z.B. das Gewicht. Auch hier ist deshalb mindestens von einem geringen Zusatznutzen, wie im Saxagliptin+Metformin-Nutzendossier demonstriert, auszugehen. **Vorgeschlagene Änderung:** Die im Dossier vorgelegte Evidenz sollte wissenschaftlich bewertet und der geringe Zusatznutzen von Saxagliptin+Metformin in diesem Anwendungsgebiet anerkannt werden.	
	6. Design der Studie CV181057 (Kombinationstherapie mit Insulin) und Eignung für die Nutzenbewertung 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 im Sinne der besten verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen ist, • das Studiendesign mit der EMA im Vorfeld abgestimmt und	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057,

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)
	genehmigt wurde und schließlich zu einer Zulassung geführt hat, • die vorgelegte Studie im Einklang mit der Therapiepraxis im Anwendungsgebiet steht.	D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u>
S.21 Z.20	**IQWiG Argumentation:** Das Institut verweist auf die Saxagliptin/Metformin Dossierbewertung: „*Die Studie CV181057 wurde vom pU bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt und in der Dossierbewertung A12-16 bewertet [8]. Aus den jetzt vom pU vorgelegten Informationen ergaben sich keine neuen Erkenntnisse.“*	In dieser Studie CV181057 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) statt. Dieser Einleitungsphase folgte die Behandlungsphase, bestehend aus einer Kurzzeitphase („Stabiles Insulinregimen“ mit 24 Wochen sowie eine Langzeitphase mit weiteren 28 Wochen („Flexibles Insulinregimen“).
	IQWiG Dossierbewertung A12-16	
S. 26 Z.23	*„Die Studie CV181057 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.“*	
S.27	*„Die zweite Behandlungsphase (28 Wochen) wäre grundsätzlich für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet, da die Patienten die Insulindosierung und den Insulintyp patientenindividuell verändern*	Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den

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)
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.“* **Position von AZ/BMS:** 6.1. Zu den Grundlagen der Arzneimittel-Nutzenverordnung Ähnlich wie schon im Fall der Studien D1680C00001 und D1680L00002 ist die Nichtberücksichtigung der Studie CV181057 im Indikationsgebiet der Kombinationstherapie mit Insulin unzulässig. Dieses Vorgehen steht wiederum im Konflikt mit § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2010) , 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 aufgrund des frühen Zeitpunktes zu dem die Nachweise bei der Frühen Nutzenbewertung einzureichen sind, kaum mehr als die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudien vorhanden sein können (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	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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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

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)
	Hersteller. Dies gilt umso mehr, als das Institut die Zulassungsstudie aufgrund eines Designs ausschließt, das von der Zulassungsbehörde für die Zulassungsstudie gerade vorgeschrieben wurde. 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 nicht nur ihrer Guidelines, sondern auch gerade für den Nachweis im Rahmen von Zulassungsstudien bei Kombinationen mit Insulin voraus (EMA, 2012) [: *“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 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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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 Hypoglykä-

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)
	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.” 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 die Mindestdauer von Studien (IQWiG, 2011)]. Unter diesem, von der EMA vorgegebenen Design wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie CV181057 nach 24 Wochen eine durchschnittliche HbA1c Senkung um -0,75% in der Testgruppe (Saxagliptin+Insulin±Metformin) und -0,32% in der Kontrollgruppe (Placebo+Insulin±Metformin) beobachtet. 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. Die mittlere Senkung des HbA1c betrug -0,79% in der	mie) 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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chroni-

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)
	Saxagliptin+Insulin+Metformin-Gruppe und -0,38% in der Placebo+Insulin+Metformin-Gruppe (MWD [95%KI]: -0,41% [-0,62; -0,21]. Diese HbA1c-Senkung wurde unter Verringerung der Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne signifikante Gewichtzunahme erreicht. 6.2. <u>Übertragbarkeit des Studiendesigns auf die Therapiepraxis im Anwendungsgebiet</u> Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Blutzucker trotz hoher Insulindosen (>30 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 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 Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin 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.	schen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewe-

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)
	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 berücksichtigte. 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 Insulin Ausgangsdosis von <20% erlaubt. Bei einer mittleren Ausgangsdosis von 55,3 Insulineinheiten sind dies rund 11 Insulineinheiten (IE). 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 5,95 Einheiten (95% CI: 3,76; 8,14). 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 1,65 IE erhöht, sodass die mittlere Insulindosis zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Therapiebeginn im Vergleich zum Studienanfang um 7,60 IE höher war (95% CI: 5,33; 9,88) als zum Studienanfang.	gungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde.

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)
	In der Studie wurde die täglich benötigte Insulindosis von den Patienten in einem 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. 6.3. <u>IQWiG akzeptiert Studiendesign in Lixisenatid Bewertung</u> In der Dossierbewertung A13-11 zu dem Wirkstoff Lixisenatid bewertet das IQWiG <u>ein ähnliches Studiendesign als prinzipiell geeignet</u> (S. 22 IQWiG Dossierbericht A13-11) (IQWiG, 2013b): *„Der pU zieht 1 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin plus Metformin heran (GetGoal-L), um einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin) durchzuführen. Die Studie entspricht dabei prinzipiell den Einschlusskriterien für die Bewertung.“* Eine intensivierte Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichsthe-	Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

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)
	rapie wird in der Bewertung abgelehnt (siehe S. 59/60 IQWiG Dossierbericht A13-11): *„Auch schreibt der G-BA in beiden Indikationen lediglich Humaninsulin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und gibt somit nicht regelhaft eine intensivierte konventionelle Insulin-Therapie vor“* Damit liegt u.E. eine uneinheitliche Bewertungspraxis des IQWiGs der Wirkstoffe Lixisenatid und Saxagliptin eines analogen Studiendesigns im Anwendungsgebiet „Add-on zu Insulin“ vor. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Studie CV181057 sollte nicht aus formalen Gründen aus der Bewertung ausgeschlossen werden, da Anpassungen der Insulindosis währen der ersten 24 Wochen der Studie möglich waren. Erfolgt ein Ausschluss der Studie wegen der nicht gesteigerten Insulindosis dennoch, so muss als angemessene Vergleichstherapie in allen entsprechenden Verfahren des G-BA <u>eine intensivierte konventionelle Therapie (ICT) mit Humaninsulin sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch der Kosten</u> anerkannt werden. Die Studie CV181057 sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt und der geringe Zusatznutzen von Saxagliptin mit oder ohne Metformin in Kombination mit Insulin, begründet in einer signifikanten HbA1c-Senkung unter Einsparung der Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne eine signifikante Gewichtzunahme, anerkannt werden.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S. 31 Z.7 S.19 Z.4	**7. Definition einer Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nur eingeschränkt geeignet ist – zur Evidenzsituation für Sulfonylharnstoffe** **IQWiG Argumentation:** *„Als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie definiert der pU die Kombination aus einem anderen DPP-4-Inhibitor und Metformin. Die Argumentation des pU entspricht der im Dossier für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt (siehe Bewertung A12-16 [8]). Die alternative zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Weiteren nicht betrachtet.“* IQWiG Dossierbewertung A12-16: *„Aus Sicht des pU 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 pU zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin und DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die fehlende Eignung für Sulfonylharnstoffe sieht der pU hauptsächlich aufgrund eines möglichen Auftretens von Hypoglykämien und benennt hierzu mehrere Risikofaktoren, z. B. höheres Lebensalter und kardiovas-*	Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie, eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem anderen DPP-4-Inhibitor betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, für die eine Sulfonylharnstofftherapie aufgrund eines Hypoglykämierisikos nicht angewendet werden kann, nämlich bei Patienten mit höherem Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen, und für die in der Praxis der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin / Humaninsulin entscheidet. Die Patientengruppen, für die ein besonderes Hypoglykämierisiko besteht, lassen sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Die Einstellung dieser Patienten soll besonders vorsichtig erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von Sulfonylharnstoffen ausgeschlossen ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird zudem die Therapiesituation im Dossier nicht näher beschrieben oder von anderen Therapiesituationen abgegrenzt, in denen eine Behandlung mit Insulin angezeigt ist. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Die Daten zum Vergleich zur Kombination aus Metformin und ei-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S. 19 Z. 11	*kuläre Vorerkrankungen.“* *„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.“* **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 auch die Aspekte der Unverträglichkeit und Vorsichtsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen ein. So führt die Fachinformation unter 4.4 diese Faktoren unter besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Glibenclamid auf. Darüber hinaus berücksichtigt eine Ableitung einer für eine Sul-	nem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Saxagliptin in der Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	fonylharnstoff Therapie nicht geeigneten Patientenpopulation ausschließlich aus den Zulassungsdaten nicht alle relevanten Aspekte. Es ist zu beachten, dass in der alltäglichen Patientenversorgung weitere Faktoren, wie z.B. die Lebenssituation des Patienten oder der Patientenwunsch eine wichtige Rolle spielen. Die Erfahrungen aus dem klinischen Praxisalltag sollten hier mitberücksichtigt werden. Als häufige unerwünschte Wirkungen werden für Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien und Gewichtszunahmen aufgeführt (STADApharm GmbH, 2010)[. Die Vermeidung von Symptomen der Erkrankung, einschließlich der Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien), sind von der AKdÄ definierte Therapieziele für Typ-2-Diabetes. Insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko und Patienten bei denen die durch Sulfonylharnstoffe verursachte Gewichtszunahme vermieden werden soll, sind DPP-4-Inhibitoren eine Therapiealternative. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV, stellt die Verringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen darüber hinaus einen Zusatznutzen dar. Der G-BA hat in seinem zur Anhörung gestellten Entwurf des Therapiehinweises zu den Gliptinen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010) diesen Vorteil der DPP-4-Inhibitoren hinsichtlich geringerer Hypoglykämieraten im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen, insbesondere bei hypoglykämiegefährdeten Patienten, anerkannt.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Ein Einsatz von Sulfonylharnstoffen in nicht geeigneten Patientengruppen kann trotz des bestimmungsgemäßen Einsatzes risikoreich sein. Gerade unter dem Aspekt 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 Komedikation sowie schlechterem Diabetes-Selbstmanagement erhöht (Lecomte, 2005). 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 et al., 2009; Bonds et al., 2010; Zoungas et al., 2010). So konnte gezeigt werden, dass es während einer akuten Hypoglykämie zu Veränderungen im EKG kommt. Es wurden sowohl ischämische Veränderungen wie auch eine arrythmogene Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet (Lindstrom et al., 1992; Marques et al., 1997; Kubiak et al., 2010) . Zusammengenommen erscheint es deshalb angeraten, gerade bei Patienten	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder bereits bekannter kardiovaskulärer Erkrankung den Einsatz von Sulfonylharnstoffen kritisch zu erwägen (Singh et al., 2013) . Neben der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Matthaei und Bierwirth, 2009) ist auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA dieser Meinung. Die Datenlage wird 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 Sulfonylharnstoffe ausdehnen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013a). Mit der SAVOR-TIMI-53 Studie, einer prospektiven, internationalen, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-IV-Studie zur Untersuchung des CV Outcomes bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem hohen Risiko für CV-Komplikationen die mit Saxagliptin behandelt werden,, werden nun erstmalig Daten vorliegen, die die kardiovaskuläre Sicherheit des neuen oralen Antidiabetikums Saxagliptin belegen (Nicht-Unterlegenheit beim kombinierten Endpunkt aus CV Tod, nicht tödlichem MI und nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall). Diese Studie wurde in diesem Jahr abgeschlossen und die ersten Daten werden im September 2013 im Rahmen des Europäischen Kardiologen Kongresses ESC (European Society of Cardiology) präsentiert (siehe Punkt 2 – S. 4-6).	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Generell ist es wichtig, Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien frühzeitig zu identifizieren und die Therapie dementsprechend auszuwählen. Darüber hinaus spielen bei 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, sollten im Bewertungsverfahren berücksichtigt werden. Für diese Patienten eignen sich die placebokontrollierten Studien (D1680C00006 und CV181014) und die entsprechenden Ergebnisse um den Nutzen für diese Patienten darzustellen. Wir verweisen auf die im Nutzendossier dargestellte Populationsgröße (368.784 Patienten).	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	8. Validität und Bedeutung des Endpunkts Gewicht bzw. therapiebedingten Gewichtszunahme in der Indikation Typ-2-Diabetes Die Vermeidung einer therapiebedingten Gewichtszunahme ist ein Patienten relevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte: • Gängige Leitlinien (z.B. NVL) definieren die Vermeidung einer therapiebedingten Gewichtszunahme als wichtiges Therapieziel • Die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche belegen, dass Patienten klare Präferenzen für eine Therapie ohne Gewichtserhöhung haben (= direkte Patientenrelevanz) • Das IQWiG selbst hat im Rahmen der Bewertung des Wirkstoffs Exenatide und der Glitazone die Gewichtszunahme als Patienten relevanten Endpunkt identifiziert • Ein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität wahrscheinlich ist **IQWiG Argumentation:** *„Mit Ausnahme der Endpunkte Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämi-*	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (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. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S.32/ 39/ 46/ 53 Z.11/10/ 11/ 8 S.20 Z.35	*scher Kontrolle sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung der Endpunkte Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16)“* IQWiG Dossierbewertung A12-16 *„Der pU stuft Gewichtsveränderungen unter antidiabetischer Behandlung als unerwünschtes Ereignis ein und betrachtet sie als patientenrelevanten Endpunkt.“* *„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:** 8.1. Zur Bedeutung einer Gewichtsabnahme bzw. Vermeidung einer Gewichtszunahme:	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Eine Gewichtszunahme wird bei Typ-2-Diabetikern in der Literatur allgemein als unerwünscht angesehen und ist eine bekannte Nebenwirkung der Sulfonylharnstofftherapie. Die gängigen Diabetes-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“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012) und die evidenzbasierte Leitlinie der DDG „Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ-2“ (Matthaei und Bierwirth, 2009) aus, 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, 2008; The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study, 2008) . Das IQWiG argumentierte in Auftrag A12-16, dass der gewichtsbeeinflussende Effekt der renalen Glukoseausscheidung oberhalb der Nierenschwelle ausschließlich für die Gewichtsentwicklung im Rahmen der medikamentösen antidiabetischen Therapie mit der neuen Substanzklasse der SGLT-2-Hemmer relevant sein kann. Diese hemmen die Rückresorption der bereits filtrierten Glukose und bedingen damit eine verstärkte Glukoseausscheidung über den	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Urin. Wenn zur Gewichtsreduktion die Ausscheidung von Glukose über den Urin genutzt werden sollte, wie das Institut dies in seiner Dossierbewertung (Auftrag A12-16) 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	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	bzw. Glipizid auf das Körpergewicht auszugehen. Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (STADApharm GmbH, 2010) . Nach dem aktuellem Stand der Forschung wird Gewicht als patientenrelevant angesehen. 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...“* (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). 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 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2009). Diese Bemühungen werden durch die unerwünschte Arzneimittelwirkung verschiedener blutzuckersenkender Medikamente,	

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)
	die eine Gewichtszunahme bedingen, konterkariert was in vielen Fällen zu einer allgemeinen Frustration der Patienten führt. Dadurch wird die Akzeptanz der Therapie deutlich verschlechtert. Das Institut zitiert in seiner Begründung (Auftrag A12-16) 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 nicht den Qualitätskriterien einer prospektiv randomisierten Interventionsstudie entspricht. Ferner muss bemerkt werden, dass die in den Saxagliptin+Metformin Studien untersuchten Patienten sich mit einem mittleren BMI von über 30 kg/m^2 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/m^2. 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.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Weitere Evidenz für den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Mortalität liegt vor: Eine große epidemiologische Studie aus Schottland zeigte, dass bei einem Ausgangs-BMI-Wert von ≥30 kg/m^2 eine weitere Zunahme des BMI mit höherer Mortalität assoziiert ist (U-förmige Mortalitätskurve bei Typ-2-Diabetikern) (Logue et al., 2012). Bei solch einer übergewichtigen Population ist die Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme (z.B. aufgrund einer Sulfonylharnstofftherapie) patientenrelevant. Eine Interventionsstudie („Swedish Obesity Study“) zum Einfluss einer Gewichtsreduktion auf Mortalität und Morbidität beim Typ-2-Diabetes belegte, eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte nach bariatrischer Chirurgie (Sjöström L., 2012). 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, 1990). 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 et al., 1995). Die nationalen Versorgungsleitlinien benennen Therapieziele in Bezug auf das Körpergewicht. So liegt die angestrebte Gewichtsreduktion bei Patienten mit einem BMI von 27-35 kg/m^2 bei 5%, bei sehr stark übergewichtigen Patienten mit einem BMI von BMI >35	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	kg/m^2 bei 10% (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). Insofern kann bei der Mehrzahl der Diabetiker nicht von einer drastischen Reduktion auf Normalgewicht ausgegangen werden. Darüber hinaus sei darauf verwiesen, dass das IQWiG selbst in früheren Nutzenbewertungen die unerwünschte Arzneimittelwirkung 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, 2009); „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme.“ (IQWiG, 2007). 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 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2010). 8.2. Zur Patientenpräferenz von Gewichtsveränderungen Um die Relevanz des Körpergewichts für den Patienten zu untersuchen, haben AZ/BMS eine systematische Literaturrecherche in Embase mit den Suchwörtern [(diabetes/exp OR diabetes) AND (weight/exp OR weight) AND (patient/exp OR patient) AND preference)] durchgeführt. Die Recherche ergab 258 Treffer. Nach Ent-	

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)
	fernung von Doubletten und Sichtung von Titeln und Abstracts blieben 18 Treffer übrig. Die Sichtung der Volltexte ergab 5 relevante Treffer (Matza et al., 2007; Khan et al., 2009; Bogelund et al., 2011; Arnardottir et al., 2012; Mohamed und et al., 2012). Die Erkenntnisse aus diesen Literaturstellen werden im Folgenden übersichtsartig dargestellt. Arnardottir et al. 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 (β -0,90; SE: 0,20) und reagierten auf Gewichtszunahme wie auch auf Hypoglykämien (β -0,66; SE: 0,29) sensitiver als die Beurteiler der holländischen Zulassungsbehörden. Mohamed et al. 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 täglichen oralen Diabetestherapie ein. Die Vermeidung einer Gewichtszunahme von 5 kg war ihnen in Schweden 1,5-mal und in Deutsch-	

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)
	land 2,3-mal wichtiger als das Erreichen einer moderaten Blutzuckerkontrolle. Ein weiteres wichtiges Ziel aus Sicht der Patienten war das Vermeiden von Hypoglykämien. Matzda et al. 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 et al. 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 kg/m^2 vs. 27,3 kg/m^2). Bogelund et al. ermittelten die Präferenzen von 270 dänischen Pa-	

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)
	tienten 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.	
	9. Anmerkung zu den Tragenden Gründen zum 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 In seinen Ausführungen zur Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) begründet das G-BA seine Entscheidung unter	Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens von Saxagliptin in Kombination mit Metformin 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 Subgrup-

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)
	anderem mit zwei Argumenten, denen wir hier entgegnen möchten: 1. *„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*.“ 2. *„Des Weiteren erhielten Patienten in der Studie D1680L00002 auch nicht-zulassungskonforme Metformin-Dosen (> 3000 mg); der Anteil dieser Patienten ist nicht abschätzbar.“* **Position AZ/BMS:** Zum 1. Punkt möchten wir darauf aufmerksam machen, dass einer der Gründe warum der Unterschied in Rate bestätigter Hypoglykämien in der Subgruppe der Älteren (≥75Jahren) nicht signifikant war, der ist, dass in der Bewertung von Komboglyze ausschließlich die Daten für die Subgruppe der Patienten mit mindestens 1700mg Metformin ausgewiesen wurden. Diese Selektion führte dazu, dass die Patientenzahl sehr klein wurde und die Aussagen an Sicherheit verloren. In der Bewertung von Onglyza®, konnten alle Studienpatienten betrachtet werden, sodass der Unterschied in der Rate bestätigter Hypoglykämien auch in der Subgruppe der älteren Patienten (≥75Jahre) signifikant ist. Im Saxagliptinarm hatten 1,4% der älteren	penanalyse nach dem Alter der Patienten für die Studie D1680L00002 dar. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei Patienten unter 75 Jahren statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten ≥ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe ≥ 75 nicht valide interpretierba

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)
	Patienten eine bestätigte Hypoglykämie im Vergleich zu 17,1% der älteren Patienten im Glipizidarm (OR [95%-KI]: 0,13 [0,03;0,59]). Zum 2. Punkt ist anzumerken, dass es genau einen Patienten in jedem Arm gab, der zu Anfang der Studie mit einer ungewöhnlich hohe Metformindosierung behandelt wurde, ein Prozentsatz von 0,3%. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Ausreisser einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben. **Vorgeschlagene Änderungen:** Die neuen Informationen sollten bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Saxagliptin berücksichtigt werden und zu höherer Einstufung führen.	
	10. Kostenkalkulationen • 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. • Die im Dossier dargelegten Kosten für Insulin stellen keine Überschätzung, sondern eine sehr konservative Schätzung dar. • Für die Kostenberechnung einer Insulintherapie sind neben den Blutzuckerteststreifen auch Nadeln für die Applikation sowie Lanzetten für die Blutentnahme zu berücksichtigen, da	Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde im Beschluss vom 1. Oktober 2013 standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann. Die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid und Humaninsulin sind in entsprechende Festbetragsgruppen (Glibenclamid, Glimepirid: „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2, Metformin: „Metformin, Stufe 1“ bzw. Humaninsulin: „Insuline“,

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S.61 Z.33	diese regelhaft zu Lasten der GKV verordnet werden müssen. **IQWiG Argumentation:** *„Die Kostendarstellungen für Metformin und Insulin sind unvollständig, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.“* **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 ist als der jeweils gültige Festbetrag. Entscheidend ist hier der in der Lauertaxe dargestellte Rabatt, der die durch Preisabsenkungen abgelösten Rabatte aktuell darstellt (Lauertaxe, 2013b). Für die Metformin-haltigen Produkte weist keines der verfügbaren Produkte einen Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V aus. Gleiches gilt auch für die Glibenclamid haltigen Präparate. 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 Produk-	Gruppe 2 Stufe 2) eingruppiert. Generische Produkte sind im Handel. Die Voraussetzungen nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für die Berechnung eines Generikaabschlags sind somit erfüllt. Bei der Kostendarstellung im Beschluss wird seitens des G-BA ein einheitliches Vorgehen angestrebt. Wenn grundsätzlich die Voraussetzungen für Herstellerabschläge vorliegen, wie in diesem Fall, so werden sie standardmäßig berücksichtigt, unabhängig davon, ob aufgrund der aktuell vorliegenden Preisgestaltung, tatsächlich ein Rabatt anfällt.

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)
	te, die noch einen Rabatt ausweisen, liegt dabei unterhalb des gesetzlichen Rabattanteils von 10%, somit ist dieser Rabatt zumindest teilweise abgelöst worden. 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 (Lauertaxe, 2013a) . 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) (AstraZeneca / Bristol Myers-Squibb, 2013). Im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Saxagliptin+Metformin (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c) 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 Saxagliptin+Metformin stellt damit eine Unterschätzung der Kosten der Therapie mit NPH- oder Mischinsulin dar.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S. 61 Z. 35	Zusammenfassend fällt für die überwiegende Mehrheit der in Frage kommenden Produkte kein Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an. Bei der Kostenberechnung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dieser Rabatt daher nicht anzurechnen. **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 handelt es sich um eine sehr konservative Schätzung. Das IQWiG merkt richtig an, dass für den Wirkstoff Insulin nicht die größte Packungsgröße zugrunde gelegt 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,	

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)
S. 62 Z.4	2013c). Der G-BA gibt hier Jahrestherapiekosten für Insulin von 373,35 € bis 746,69 € an (die Spanne ergibt sich dabei aus zwei verschiedenen, körpergewichtsbezogenen Dosierungen). Die im Nutzendossier von AZ/BMS beschriebenen 421,14 € - die sich an der DDD für Insulin orientieren – liegt hier deutlich im unteren Bereich der angegebenen Spanne. **IQWiG Argumentation:** *„Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU ausführlich und für Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) nachvollziehbar dar. Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten berücksichtig werden. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation diese bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.“* **Position von AZ/BMS:** 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: *„Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden*	Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden im Beschluss vom 1. Oktober 2013 die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden 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 und Lanzetten werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Pati-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Kosten anzugeben. Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende 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 Kap. 5 Abschn. 3 § 9 Abs. 7 Satz 3 und 4 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 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 Test-	enten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin vom 23. Januar 2014).

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)
	streifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung für die Feststellung 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 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 mit der regelhaften Anwendung der Arzneimitteltherapien verbunden sind, abzubilden. Dadurch soll ein genauer Kostenvergleich ermöglicht werden, 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, 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)
	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). Die Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind in ihrem Wortlaut umzusetzen und nicht dahingehend einzuschränken, dass selektiv nur solche Kosten Berücksichtigung finden, die die Fach- und Gebrauchsinformationen für 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 nicht zu berücksichtigen seien, obwohl ohne diese eine Insulintherapie 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 berücksichtigten würde, die sich aus der Fachinformation selbst ergeben, steht die Bewertung des IQWiG im Widerspruch zum Inhalt der Fach- und Gebrauchsinformationen der im Markt befindlichen Insuline. Anders als es das Institut feststellt, weisen diese für die Insulininjektion sehr wohl auf die Einmalverwendung der Nadeln hin und	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	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 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012a). Bei Patronen wird auf den Pen-Hersteller verwiesen, der einen einmaligen Gebrauch der Nadeln angibt. Darin heißt es explizit (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012b): *„Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers verwendet werden“* In den Gebrauchsanweisungen der Pens heißt es sodann (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2010; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012c; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013b): *„Verwenden Sie vor jedem Gebrauch eine neue Nadel“* Bei Pens wird eine neue, sterile Nadel in den Fach- und Gebrauchsinformationen explizit erwähnt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012c): *„Injektionsnadeln sind nicht in der Packung enthalten“, „für jede Injektion muss eine neue sterile Nadel verwendet werden“*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	bzw. *„Verwenden Sie für jede Injektion eine neue sterile Nadel“* Auch die Möglichkeit der Blutzuckermessung wird in den Gebrauchsinformationen vorausgesetzt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012b; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012c): *„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 müssen 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 Zeichen 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,*	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 und Lanzetten 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, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
S. 145 IQWiG A13-02	*um sich zu vergewissern, dass wirklich eine Hypoglykämie vorliegt.“* Das IQWiG ist darüber hinaus nicht konsistent in seiner Bewertung der Kosten. In der IQWiG Bewertung des Wirkstoffs Sitagliptin, führt das Institut nicht auf, dass Einmalnadeln zur Insulinapplikation nicht in den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen seien: „*Der pU berücksichtigt eine Reihe von zusätzlich notwendigen Leistungen. Sie überschreiten zum Teil die Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformation. Beispielsweise sollen laut pU zusätzlich Kosten für* ***Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten*** *für Glimepirid, Glibenclamid und Insulin anfallen.“* Vom Hersteller werden die Kosten für Insulinpens und Pen-Nadeln im Nutzendossier zu Sitagliptin jedoch aufgeführt: „Bei einer Insulintherapie sind weiterhin noch die Kosten für die Verabreichung des Insulins in Form von Insulinpens und Pen-Nadeln zu betrachten, da ohne diese die Insulintherapie nicht erfolgen kann.“ (Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Sitagliptin, Modul 3C). Der G-BA hat im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von	Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin vom 23. Januar 2014).

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	Saxagliptin+Metformin bereits Kosten von Blutzuckerteststreifen berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c) . 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. Der Antragsteller verweist auf die Angaben zu Verbrauch und Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie Kosten für Teststreifen 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 Metformin und Insulin anzuwenden. Gleiches gilt auch für Glimepirid und Glibenclamid, Bei der Insulingabe sollten die durch die regelhafte Anwendung von Injektionsnadeln entstehenden Kosten berücksichtigt werden. Neben den Kosten der Teststreifen für die Blutzuckerselbstmessung sollten auch die Kosten der Lanzetten für die Blutentnahme	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & C. KGaA und AstraZeneca 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)
	einbezogen werden. Bei Kostenberechnungen für Hilfsmittel darf analog zu den Kosten für Arzneimittel nicht nur das günstigste Produkt zugrunde gelegt werden, sondern es sollte der vereinbarte Erstattungsbetrag angerechnet werden.	

Literaturverzeichnis

[1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen).*

[2] Arnardottir, A. H., Haaijer, R. & et al. 2012. ICPE 2012 Abstracts No. 605. Agreement in Balancing Benefit and Risk of New Drugs between Patients and Regulators. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety,* 21 (Suppl. 3)**,** 284.

[3] AstraZeneca. 2012. 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.

[4] AstraZeneca / Bristol-Myers, S. 2013. Fachinformation Onglyza.

[5] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. 2011. 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 sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone.

[6] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. 2013. D1680C0001 Hypoglykämie Zusatzauswertungen.

[7] AstraZeneca / Bristol Myers-Squibb 2013. Eigene Berechnung auf Basis Lauertaxe

[8] Birkeland, K. I., Hanssen, K. F., Urdal, P., et al. 1994. A long-term, randomized, comparative study of insulin versus sulfonylurea therapy in type 2 diabetes. *Journal of internal medicine,* 236**,** 305-13.

[9] Bogelund, M., Vilsboll, T., Faber, J., et al. 2011. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Current Medical Research and Opinion,* 27**,** 2175-2183.

[10] Bonds, D. E., Miller, M. E., Bergenstal, R. M., et al. 2010. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj,* 340**,** b4909.

[11] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.

[12] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2009. 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. .

[13] Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung). *BGBl***,** 2324-2328.

[14] Calle-Pascual, A. L., Garcia-Honduvilla, J., Martin-Alvarez, P. J., et al. 1995. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic

patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. *Diabète & métabolisme,* 21**,** 256-60.

[15] EMA. 2011. Assessment Report for Komboglyze.

[16] EMA. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus.

[17] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2010 *Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren*

[Online]. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf [Aufgerufen am 19.07.2013].

[18] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. *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)* [Online]. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1615/2012-12-11_AM-RL-SN-Studie%C2%A792-Glinide.pdf [Aufgerufen am 19.07.2013].

[19] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. *Tragende Gründe zum 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* [Online]. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf [Aufgerufen am 22.07.2013].

[20] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013c. *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* [Online]. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 22.07.2013].

[21] Goke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J., et al. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice,* 64**,** 1619-31.

[22] IQWiG. 2007. Projekt A05-23: Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report.

[23] IQWiG. 2009. Projekt A05-05A: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

[24] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011.

[25] IQWiG. 2013a. Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V.

[26] IQWiG. 2013b. Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

[27] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med,* 355**,** 2427-43.

[28] Karagiannis, T., Paschos, P., Paletas, K., et al. 2012. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Bmj,* 344**,** e1369.

[29] Khan, H., Coyle, F. M. & Chowdhury, T. A. 2009. Patients' preference for subsequent therapy following secondary failure of metformin and sulphonylurea. *Practical Diabetes International,* 26**,** 282-284.

[30] Kubiak, T., Wittig, A., Koll, C., et al. 2010. Continuous glucose monitoring reveals associations of glucose levels with QT interval length. *Diabetes Technol Ther,* 12**,** 283-6.

[31] Kvapil, M., Swatko, A., Hilberg, C., et al. 2006. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: An effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 8**,** 39-48.

[32] Lauertaxe 2013a. Screenshots zur Preisinformation vo Insulinen, Stand 15.02.2013.

[33] Lauertaxe 2013b. Screenshots zur Preisinformation Glibenclamid, Glimepirid und Metformin. Stand 15.02.2013.

[34] Lean, M. E. 1990. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine,* 7**,** 228-233.

[35] Lecomte, P. 2005. Diabetes in the elderly: considerations for clinical practice. *Diabetes Metab,* 31 Spec No 2**,** 5S105-5S111.

[36] Lindstrom, T., Jorfeldt, L., Tegler, L., et al. 1992. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med,* 9**,** 536-41.

[37] Logue, J., Walker, J. J., Leese, G., et al. 2012. The Association Between BMI Measured Within a Year After Diagnosis of Type 2 Diabetes and Mortality. *Diabetes Care*.

[38] LSG Berlin-Brandenburg 2011. Az: L 1 KR 184/11 ER, juris Rn. 256.

[39] Malone, J. K., Beattie, S. D., Campaigne, B. N., et al. 2003. Therapy after single oral agent failure: Adding a second oral agent or an insulin mixture? *Diabetes Research and Clinical Practice,* 62**,** 187-195.

[40] Marques, J. L., George, E., Peacey, S. R., et al. 1997. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med,* 14**,** 648-54.

[41] Matthaei, S. & Bierwirth 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie,* 4**,** 32-64.

[42] Matza, L. S., Boye, K., Yurgin, N., et al. 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res,* 16**,** 1251-1265.

[43] Mohamed, A. & et al. 2012. The avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in sweden and germany: a patient preference study. *Value in Health,* 15**,** A505.

[44] Nathan, D. M., Roussell, A. & Godine, J. E. 1988. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, double-blind study. *Annals of internal medicine,* 108**,** 334-40.

[45] Nauck, M. A., Meininger, G., Sheng, D., et al. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab,* 9**,** 194-205.

[46] ratiopharm GmbH. 2012. *Fachinformation Glimepirid-ratiopharm® 1 mg / 2 mg / 3 mgTabletten* [Online]. Adresse: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 17.07.2013].

[47] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Kurzbedienungsanleitung SoloStar® (deutsch)* [Online]. Adresse: http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50 [Aufgerufen am 25.06.2013].

[48] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2010. *Kurzbedienungsanleitung ClikStar® (deutsch)* [Online]. Adresse: http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50 [Aufgerufen am 25.06.2013

[49] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2012a. *Fachinformation Insuman® Basal 40 I.E* [Online]. Adresse: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 25.06.2013].

[50] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2012b. *Fachinformation Insuman® Basal 100 I.E./ml in einer Patrone* [Online]. Adresse: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 25.06.2013].

[51] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2012c. *Fachinformation Insuman® Basal SoloStar® 100 I.E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen* [Online]. Adresse: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 25.06.2013

[52] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2013a. *Fachinformation Amaryl®* [Online]. Adresse: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 19.07.2013].

[53] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2013b. *Kurzbedienungsanleitung TactiPen® (deutsch)* [Online]. Adresse: http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50 [Aufgerufen am 25.06.2013

[54] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2011. 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. *Am Heart J,* 162**,** 818-825 e6.

[55] Seck, T., Nauck, M., Sheng, D., et al. 2010. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *International journal of clinical practice,* 64**,** 562-76.

[56] Singh, S., Bhat, J. & Wang, P. H. 2013. Cardiovascular effects of anti-diabetic medications in type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiol Rep,* 15**,** 327.

[57] Sjöström L. 2012. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA,* 307**,** 56-65.

[58] Skyler, J. S., Bergenstal, R., Bonow, R. O., et al. 2009. 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. *J Am Coll Cardiol,* 53**,** 298-304.

[59] STADApharm GmbH. 2010. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten* [Online]. Adresse: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 19.07.2013].

[60] The, A. C. G. 2008. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine,* 358**,** 2560-2572.

[61] The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study, G. 2008. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine,* 358**,** 2545-2559.

[62] Tovi, J., Engfeldt, P., Tovi, J., et al. 1998. Well-being and symptoms in elderly Type 2 diabetes patients with poor metabolic control: Effect of insulin treatment. *Practical Diabetes International,* 15**,** 73-77.

[63] Turner, R., Murchison, L., Wright, A. D., et al. 1998. United Kingdom prospective diabetes study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Annals of internal medicine,* 128**,** 165-175.

[64] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). . *Lancet,* 352**,** 854-65.

[65] Williamson, D. F., Pamuk, E., Thun, M., et al. 1995. Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Never-Smoking Overweight US White Women Aged 40-64 Years. *American Journal of Epidemiology,* 141**,** 1128-1141.

[66] Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., et al. 2010. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med,* 363**,** 1410-8.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> 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(DPP)-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Saxagliptin wurde jetzt einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom IQWiG bewertet (4).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Dossierbewertung, 2.5, Seite 21	**C) Indikation: Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin** Die AkdÄ verweist auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (5): *Für diese Indikation wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vorgelegt (CV181057) (6) 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_{1c} 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.* *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 randomisier-*	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. Studie CV181057 In dieser Studie CV181057 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 Studienbe-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	ter 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_{1c}-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 wurden, fand sich kein signifikanter Unterschied.* *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.* *Dieser Kritik stimmt die AkdÄ im Grundsatz zu. Bei der kombinierten Behandlung mit Insulin und oralen Antidiabetika ist auch*	ginn 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	in Leitlinien empfohlene klinische Praxis, die oralen Antidiabetika in maximaler Dosis zu geben und die Insulindosis flexibel und möglichst niedrig zu halten (2;7). 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. *Die Einschränkung der Studienpopulation hinsichtlich älterer Patienten 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_{1c}-Zieles. Dieses sollte bei Patienten mit den beschriebenen Kriterien aber ohnehin so hoch angesetzt werden, dass die Gefahr von Hypoglykämien minimiert wird.*	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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metfor-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		min in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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. Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2. Langzeitdaten für Saxagliptin plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungs-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		phase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Dossierbewertung, 2.3.1, Seite 11 + 2.5.1, Seite 21	**A) Indikation: Saxagliptin + Metformin sowie** **C) Indikation: Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin** Die AkdÄ verweist auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (5): ***Studiendesign*** *Der pU hat neben Studien mit der Prüfung auf Überlegenheit auch solche mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit vorgelegt. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}.* *Durch ein „Non-inferiority“-Studiendesign kann kein Zusatznutzen belegt werden. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA_{1c}-Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern nur ein in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter (8).* *Ein- und Ausschlusskriterien* *Zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ist kritisch an-*	 Der G-BA hat diesen Kommentar berücksichtigt. Der in den Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8-12 Wochen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bezeichnet den HbA1c-Wert als angemessenen primären Endpunkt für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle durch eine Therapie. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Surrogate müssen entsprechend validiert werden. Der G-BA hat die Anmerkungen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie berücksichtigt. Der als Einschlusskriteri-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	zumerken: *Bei den Studien musste der HbA_{1c}-Wert der einzuschließenden Patienten je nach Fragestellung zwischen 6,5 % und 10 %, 7 % und 10 % oder 8 % und 12 % liegen. Aktuelle Leitlinien (2;9) sehen für den HbA_{1c} als Zielkorridor Werte zwischen 6,5 % und 7,5 % vor (die gegebenenfalls noch individuell adaptiert werden sollen). Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA_{1c} 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_{1c}-Werten regelhaft eine Therapieintensivierung vorzunehmen, entspricht nicht den Leitlinien (10;11) und bedeutet eine „Übertherapie“ der Studienpatienten. Die NICE-Leitlinie 2011 spricht sich klar gegen die Absenkung des HbA_{1c}-Wertes unter 6,5 % aus (9).* ***Informationsbeschaffung*** *Die AkdÄ verweist auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (5):* *Der pU scheint zwar alle ihm verfügbaren Informationen, die für die Nutzenbewertung von Interesse sein könnten, zur Verfügung*	um 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-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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	gestellt 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 (12), 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 Häufigkeit von Hypoglykämien ist nicht transparent dargestellt. Eine prozentuale Angabe der betroffenen Patienten ist nicht ausreichend, sondern muss in Ereignissen pro Patient pro Jahr angegeben werden. Zusätzlich wird der HbA_{1c}-Wert der Patienten mit Hypoglykämien benötigt, damit geklärt werden kann, ob eine zu starke HbA_{1c}-Absenkung in einem Bereich, in dem kein patientenrelevanter Nutzen mehr erwartet werden kann (13) für die Hypoglykämien in der Vergleichsgruppe verantwortlich sein könnte. Weiterhin muss die Häufigkeit von Hypoglykämien in schwere und nicht schwere Ereignisse differenziert werden.*	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	A) Indikation: Saxagliptin + Metformin, **B) Indikation: Saxagliptin + Sulfonylharnstoff,** **C) Indikation: Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin sowie** **D) Indikation: Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff** **Endpunkte** Den vom IQWiG bei der Dossierbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten stimmt die AkdÄ prinzipiell zu. Allerdings ist zu kritisieren, dass im Rahmen des derzeitigen Bewertungsverfahrens durch das IQWiG ein Zusatznutzen allein aufgrund eines geringeren Schadens zuerkannt wird – wie im Fall der Gliptine z. B. durch Nachweis einer geringeren Rate von Hypoglykämien, ohne dass der Nachweis erbracht werden muss, dass diabetische Folgeschäden positiv beeinflusst werden. Für Saxagliptin liegen bis heute keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten vor. **Schaden** Die AkdÄ stimmt grundsätzlich dem Vorgehen des IQWiG zu, dass auch das Schadenspotenzial von Arzneimitteln am zuverlässigsten durch RCTs zu beurteilen ist.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Saxagliptin wie folgt bewertet: a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin 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 Ausmaß des Zusatznutzens Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studie D1680L00002 für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid) sowie die Studie D1680C00001 für den Vergleich zur Kombination von Metformin und Glipizid. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	Die Einstufung des Schadenspotenzials der Gliptine zeigt aber, dass die eingesetzte Methode für eine frühe Nutzenbewertung, ausschließlich RCTs als valide Datenbasis anzuerkennen, an ihre Grenzen stößt, insbesondere bei der Bewertung der Wirkstoffe des Bestandsmarkts. Bei diesem Vorgehen werden schwerwiegende, seltene mit Latenz auftretende Nebenwirkungen nicht erkannt sowie in die Bewertung des Ausmaßes des Schadens eines Wirkstoffs und damit in die Gesamtaussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht mit einbezogen. Obwohl für alle Gliptine und somit auch für Saxagliptin seit Jahren Signale für die schweren Nebenwirkungen Pankreatitis und Pankreaskarzinom aus den nationalen und internationalen Datenbanken der Spontanmeldesysteme und aus Fall-Kontrollstudien bekannt sind und diese auch auf Veranlassung der Zulassungsbehörden in die Produktinformationen der Gliptine als Warnhinweise aufgenommen werden mussten, können diese aufgrund des spontanen Auftretens und des geringen additionalen Risikos aufgrund des methodischen Vorgehens nicht erkannt werden. Es liegen nur Daten aus Studien mit zu geringen Fallzahlen und kurzer Studiendauer vor, die das bestehende Risiko nicht in der Lage sind zu erfassen. Aus diesem Grund können Verzerrungen bei der Bewertung des Schadenspotenzials von Gliptinen gegenüber Sulfonylharnstoffen und somit bei	Beide Studien lagen bereits für die Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/ Metformin vor. Die Auswertungen der Studiendaten sind folglich sowohl der Nutzenbewertung A13-01 und zudem der Nutzenbewertung A12-16 und dem entsprechendem Addendum A13-14 zur Nutzenbewertung zu entnehmen. Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, 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 2500 mg 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) um jeweils 1 mg aufdosiert. In der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden Studie D1680C00001 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis ≥ 1500 mg keine ausreichende Blutzuckerkon-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	der Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entstehen. Trotz des erheblichen Schweregrades der Nebenwirkung finden die bekannten schwerwiegenden Risiken keine Berücksichtigung (14–19). Insbesondere unter dem Aspekt des vorsorgenden Patientenschutzes ist es aus Sicht der der AkdÄ dringend erforderlich, die bekannt gewordenen Signale für einen Schaden durch Pankreatitiden und Pankreaskarzinome bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	trolle 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 im Interventionsarm über den gesamten Studienverlauf 1-mal täglich 5 mg Saxagliptin 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. Die Studie bestand aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen und einer Verlängerungsphase von weiteren 52 Wochen. Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre zusätzlich metaanalytisch ausgewertet. In der Studie D1680L00002 waren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, während in der Studie D1680C00001 auch Patienten unter 65 Jahre eingeschlossen waren. Deshalb wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre in die Metaanalyse einbezogen und ausgewertet. Beide Studien unterscheiden sich in der Studiendauer sowie in den Einschlusskriterien hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert. Zudem war die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant, dagegen in der Studie D1680C00001 nicht. Deshalb erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen. Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet: Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu 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 plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Met-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		formin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plusMetformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch 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 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]). <u>Lebensqualität</u> 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. In der Studie D1680L00002 wurde zur Messung der Lebensqualität Daten mit EQ-5D-Fragenbogen erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht weiter analysiert. Aus den Studiendaten zeigte sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zu Ungunsten von Saxagliptin (-1 [-1,1;-0,9] p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges’ g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes (Hedges’g: -0,061 [-0,214, 0,092] zeigte einen nicht relevanten Gruppenunterschied.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		<u>Nebenwirkungen</u> Hypoglykämien: In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxaglitpin plus Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien. 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. In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR:

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf. Es lagen zu schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05]; p = 0,061) 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 (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus. *Gewichtszunahme:* Im Saxagliptin plus Metformin-Arm der Studie **D1680C00001** hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (6 vs. 37; RR: 0,16; 95 %-KI: [0,07; 0,38]; p < 0,001). In der Studie **D1680L00002** ergaben sich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chroni-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		schen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. 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 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. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin plus 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. gegenüber der Therapie mit Glipizid handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte mode-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		rate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird. <u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten ≥ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe ≥ 75 nicht valide interpretierbar. Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von <

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		7 % im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.[1] Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist. 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

[1] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis-senschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		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. <u>Befristung</u> Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Saxagliptin plus 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		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 plus 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 des chronischen Verlaufes 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		bereits 2014 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens in Analogie zum Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin bis zum 1. Oktober 2015 für gerechtfertigt. b) <u>Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff</u> Für Patienten, die mit einer oralen Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien (eine Studie auf der Saxagliptin-Seite, fünf Studien auf der Komparator-Seite) sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Zweifachkombinationstherapie von

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. **<u>Studie CV181040</u>** Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie CV181040 erfüllt nicht die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation. In der Studie wurden Patienten mit einer nicht maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung eingeschlossen. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Dies bedeutet nach Auskunft der Zulassungsbehörden ein Ausschöpfen der maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung, auch wenn die maximale Verträglichkeit nicht explizit im Anwendungsgebiet erwähnt ist. In der Studie wurde, nach Einschluss der Patienten, die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert. Dies deutet darauf hin, dass die maximal verträgliche Sulfonylharnstoffdosierung vor Studienbeginn nicht erreicht war. Somit war die Studie nicht geeignet die zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn eine Sulfonylharn-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		stoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, zu beantworten. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass die Patienten für die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheinen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Auf der Komparator-Seite wurden folgende Studien für den indirekten Vergleich herangezogen: **Shank et al., 1995** Bei dieser Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte zweiphasige Studie monozentrische Studie, bei der die eingeschlossenen Patienten mit einer maximal verträglichen Sulfonylharnstoff-Dosis vorbehandelt wurden. In der zweimonatigen Phase I erfolgte eine Umstellung auf eine Glipizidbehandlung. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase II, eine offene Studienphase, betrachtete den Vergleich Insulin versus Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Insulin, war mit drei Monaten aber zu kurz und damit ungeeignet für einen Vergleich mit der sechsmonatigen Studie CV181040. Diese Mindeststudiendauer ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorlie-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		genden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin – Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Zudem ist aus der Publikation nicht zu entnehmen, ob die verwendete Glipiziddosis 20 mg oder 40 mg entsprach. Eine 40 mg Dosierung täglich wäre nicht zulassungskonform. **Birkeland et al., 1994** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene monozentrische Studie, die aus einer dreimonatigen Run-In-Phase und einer zwölfmonatigen Behandlungsphase besteht. Die Patienten waren entweder vobehandelt mit Diät alleine oder mit Glibenclamid (mikronisierte Form) in einer täglichen Dosis von 1,75 – 10,5 mg. Im weiteren Studienverlauf konnte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert werden. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes vorbehandelt. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet. Des Weiteren wurde in der Studie Glibenclamid in mikronisierter Form angewendet. Da unklar ist, ob in der Studie CV181040 ebenfalls diese Darreichungsform verwendet wurde ist der Brückenkom-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		parator (Glibenclamid) für eine Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht geeignet. **Nathan et al., 1999** Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, monozentrische, neunmonatige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet. **Turner et al., 1998 (UKPDS)** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, sechsjährige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Somit entsprach die Mehrheit der Patienten nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patien-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		tenpopulation. **Tovi et al., 1998** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, monozentrische, zwölfmonatige Studie bei der Patienten über 70 Jahre mit Verdacht auf sekundäres Therapieversagen bei Behandlung mit hohen Dosen an Sulfonylharnstoffen (7- 10,5 mg Glibenclamid, 10 – 15 mg Glipizid) eingeschlossen wurden. Angaben wie viele Patienten Glibenclamid oder Glipizid erhalten haben fehlen. Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vor. c) <u>Dreifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin</u> Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin-Metformin und einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung behandelt werden, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie D1680L00006 erfüllt die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation und des Studiendesigns. In der Studie wurde die Dreifachkombinations- therapie aus Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff mit der Zweifachkombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff (plus Placebo) verglichen. Unklar bleibt allerdings wie groß der Anteil der Patienten ist, der mit Metformin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (extended release) behandelt wurde. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (Calle-Pascuale 1995; Kavapil 2006, Malone 2003) untersuchten nicht die für die vorliegende Fragestellung geeignete Patientenpopulation. Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist, „… wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharn-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		stoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [hat]“. In keiner der Studien wurden Patienten eingeschlossen, die die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs erhalten haben. Teilweise war die eingesetzte Metformindosis submaximal (850 mg in Calle-Pascuale 1995) oder der eingesetzte Sulfonylharnstoff wurde während des Studienverlaufes noch hochtitriert (Kavapil 2006, Malone 2003). Da die Anwendung der Kombination von Saxagliptin, Metformin und eines Sulfonylharnstoffes gemäß Zulassung die Ausschöpfung der verträglichen Metformin und Sulfonylharnstoff-Dosen voraussetzt, ist davon auszugehen, dass mindestens die zuvor gegebene Dosis auch als maximal verträgliche Dosis anzusehen ist. Sofern während der Studie die Dosis des Sulfonylharnstoffs weiter hochtitriert werden konnte, ist die Anwendungsvoraussetzung für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, dass trotz maximal verträglicher Dosis des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, nicht erfüllt. Zudem fehlen Angaben zu den eingesetzten Sulfonylharnstoffen. Patienten, bei denen eine verträgliche Dosis von Metformin und des Sulfonylharnstoffs noch nicht voll ausgeschöpft worden ist, befinden sich möglicherweise in einem früheren Krankheitsstadium als die Patienten, die trotz maximal verträglicher Dosen dieser Wirkstoffe eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen. Zudem wurde in den Studien eine Optimierung der Insulintherapie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		nicht oder nur eingeschränkt ermöglicht. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie angepasst. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten lassen die Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Darüber hinaus war die Studiendauer mit jeweils < 24 Wochen zu kurz. Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin-Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		<u>d) Kombination Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin)</u> Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u> In dieser Studie CV181057 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 Studienbe-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		ginn 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metfor-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		min in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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. Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2. Langzeitdaten für Saxagliptin plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.
	Fazit Die AkdÄ sieht auf Basis der gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen (A–D) einen Zusatznutzen für Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem verweist die AkdÄ bzgl. der Indikationen A) Saxagliptin + Metformin sowie der Indikation C) Saxagliptin + Insulin + ggf.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	Metformin auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (5): *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 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 Ver-*	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
	gleichstherapie 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.	

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 e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); in Druck 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.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A13-01, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 174, Stand: 27. Juni. 2013.

5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin, Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013. Berlin, Stand: 8. März 2013.

6. 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.

7. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH: Insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 2: S253-S259.

8. 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.

9. 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. Stand: Mai 2009.

10. 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. 2013.

11. 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.

12. Cobble ME, Frederich R: Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 6.

13. 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.

14. Singh S, Chang HY, Richards TM et al.: Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med 2013; 173: 534-539.

15. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al.: Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013; 62: 2595-2604.

16. Cohen D: Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? BMJ 2013; 346: f3680.

17. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al.: Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141: 150-156.

18. Gale EA: GLP-1-based therapies and the exocrine pancreas: more light, or just more heat? Diabetes 2012; 61: 986-988.

19. Institute for Safe Medication Practices (ISMP): Perspectives on GLP-1- agents for diabetes: http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q3.pdf. Stand: 18. April. 2013.

5.3 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	18.07.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin / Onglyza®
Stellungnahme von	Prof. Dr. 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 Endokrinologie/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 Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 174) als Kombinationspartner von Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin plus ggf. Metformin und Metformin plus Sulfonylharnstoff einen Zusatznutzen in Abrede. Demgegenüber sind die Autoren dieser Stellungnahme davon überzeugt, dass für Saxagliptin ein Zusatznutzen besteht. Als besondere Vorteile des DPP-4-Hemmers sind seine Gewichtsneutralität und das niedrige Hypoglykämierisiko zu nennen [1-4].	
1. Kombination Saxagliptin plus Metformion Wie schon im Stellungnahmeverfahren zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) argumentiert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), in den Studien D1680L00002 [5] und D1680C00001 [4] würden Therapieregime, nicht nur Wirkstoffe miteinander verglichen. Daher sei nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Überdies moniert das IQWiG den in den beiden Studien verwendeten Blutglukose-Zielwert „im normnahen Bereich“. • Wir schließen uns der Sichtweise des G-BA im Beschluss vom 2.5.2013 an: „Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren bzw. anhand eines Zielwerts in dreiwöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studie D1680L00002 für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid) sowie die Studie D1680C00001 für den Vergleich zur Kombination von Metformin und Glipizid. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Beide Studien lagen bereits für die Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/ Metformin vor. Die Auswertungen der Studiendaten sind folglich sowohl der Nutzenbewertung A13-01 und zudem der Nutzenbewertung A12-16 und dem entsprechendem Addendum A13-14 zur Nutzenbewertung zu entnehmen. Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, di-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.“ • Es gibt keinen vernünftigen Grund, von dieser Einschätzung des G-BA abzuweichen. • Die Studie D1680C00001 ergab für Saxagliptin eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Senkung und Vorteile hinsichtlich der Hypoglykämieraten und der Entwicklung des Körpergewichts [4].	rekt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, 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 2500 mg 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) um jeweils 1 mg aufdosiert. In der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden 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 im Interventionsarm über den gesamten Studienverlauf 1-mal täglich 5 mg Saxagliptin 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. Die Studie bestand aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen und einer Verlängerungsphase von weiteren 52 Wochen. Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxaglip-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell 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. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre zusätzlich metaanalytisch ausgewertet. In der Studie D1680L00002 waren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, während in der Studie D1680C00001 auch Patienten unter 65 Jahre eingeschlossen waren. Deshalb wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre in die Metaanalyse einbezogen und ausgewertet. Beide Studien unterscheiden sich in der Studiendauer sowie in den Einschlusskriterien hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert. Zudem war die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant, dagegen in der Studie D1680C00001 nicht. Deshalb erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen. Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet:

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu 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 plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plusMetformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzu-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch 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 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]). <u>Lebensqualität</u> 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. In der Studie D1680L00002 wurde zur Messung der Lebensqualität Daten mit EQ-5D-Fragenbogen erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht weiter analysiert. Aus den Studiendaten zeigte sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zu Ungunsten von Saxagliptin (-1 [-1,1;-0,9] p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes (Hedges'g: -0,061 [-0,214, 0,092] zeigte einen nicht relevanten Gruppenunterschied. <u>Nebenwirkungen</u> Hypoglykämien: In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxaglitpin plus Metformin-Arm ge-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	genüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien. 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. In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf. Es lagen zu schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05]; p = 0,061) 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

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus. Gewichtszunahme: Im Saxagliptin plus Metformin-Arm der Studie **D1680C00001** hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (6 vs. 37; RR: 0,16; 95 %-KI: [0,07; 0,38]; p < 0,001). In der Studie **D1680L00002** ergaben sich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. 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 spürbare Linderung und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin plus 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. gegenüber der Therapie mit 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. <u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschie-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	de zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten ≥ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe ≥ 75 nicht valide interpretierbar. Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von < 7 % im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.[1] Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist. 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.

[1] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis-senschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
2. Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin Das IQWiG moniert das Design der Studien CV181057 und D1680C00007. Die Vorbehandlung (Insulin, gegebenenfalls mit Metformin) sei unverändert fortgeführt worden, weshalb Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin nicht möglich seien. • Dem ist zu entgegnen, dass der Effekt einer Add-on-Therapie nur durch Beibehaltung der Insulindosis zu ermitteln ist. Insofern sind die beiden Studien sehr wohl geeignet, die Frage nach einem Zusatznutzen zu beantworten.	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u> In dieser Studie CV181057 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 Pla-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	cebo 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eines Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.
Vor großer Bedeutung erscheint uns der Aspekt der Therapiesicherheit. Mehrfach wurde berichtet, dass von Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko ausgeht [6-8]. 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 [9]. Für Deutschland wurde	Der systematische Review von Bolen et al. 2007 [6] 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. In der Studie von Holmann 2008, Zitat [9], werden keine Hypoglykämieraten im 10 Jahres Follow-up der UKPDS berichtet, sondern Risikore-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kürzlich sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe gefunden [10].Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen erhöhten Risiko für größere makro- und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [11,12]. Von Saxagliptin geht im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko aus [1-4,13,14]. Eine umfangreiche Analyse von mehr als 100.000 Patienten konnte darüber hinaus ein spezifisches kardiovaskuläres Risiko der Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit Metformin evaluieren [15]. 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 [15]. Diese Ergebnisse werden durch weitere Studien und Metaanalysen bestätigt [16-18]. 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 [19]. 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 [19].	duktionen 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 hypo-glycaemic 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 pro-portions were 0.9 %, 12.1 %, 17.5 %, 34.0 %, and 4.2 %.” Zoungas 2010 [11]: 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 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 (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin) wie für alle Gliptine liegen dagegen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 1. Oktober 2013 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 Sulfonyl-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	harnstoffe 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 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.
Insgesamt wird ein deutlicher Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers erkennbar: niedriges Hypoglykämie-Risiko, günstige Gewichtsentwicklung und vorteilhaftes kardiovaskuläres Risikoprofil.	

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. D1680L00002: 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; verfübar unter http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1680L00002 (zuletzt aufgerufen am 17.07.2013).

6. 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

7. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121

8. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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

13. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab 2011;13:7-18

14. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD, Prins JB. Incretin-based therapies- review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. Intern Med J 2011

15. 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

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

5.4 Stellungnahme der AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)

Datum	<< 21.Juli.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Saxagliptin >>
Stellungnahme von	*<< AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) >>*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit den DPP-4-Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin wurden erstmals pharmazeutische Hersteller von Arzneimitteln des sog. Bestandsmarktes zur Vorlage von Nutzenbewertungs-Dossiers gemäß § 35a SGB V aufgefordert. Es wurden Dossiers für insgesamt 6 Arzneimittel-Formulierungen eingereicht und vom IQWiG bewertet (die genannten DPP-4-Inhibitoren als Monopräparate, sowie jeweils in fixer Kombination mit Metformin). Obwohl es sich um bereits längere Zeit auf dem Markt befindliche Arzneimittel handelt, wurden in den vorliegenden Nutzendossiers ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt (Einschlusskriterium für Studieneinschluss). **Da das IQWiG diese Vorgehensweise in seinen Dossier-Bewertungen nicht kommentiert oder kritisiert hat, sondern offenbar ebenfalls als akzeptabel einstuft, nehmen wir hierzu wie folgt Stellung:** • Die Beschränkung auf RCTs entspricht dem üblichen Vorgehen bei der Bewertung von Arzneimitteln gemäß AMNOG, wird aber der besonderen Situation einer Nutzenbewertung von bereits längerer Zeit auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln („Bestandsmarkt“) nicht gerecht. Insbesondere für die Identifizierung und Quantifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) stellen Beobachtungsstudien nach der Marktzulassung eine wichtige Informationsquelle dar. • RCTs vor Marktzulassung haben in Bezug auf UAW (z.B. auf-	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO). Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstu-fe durchzuführen oder zu fordern sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evi-denzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zu-satznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zu-

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
grund ihrer oft restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien, sowie ihrer eingeschränkten Beobachtungsdauer und statistischen Power) nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Dies gilt insbesondere für seltene schwere UAW, welche die Nutzen-Risiko-Bewertung u.U. stark beeinflussen können. • Die Berücksichtigung von Evidenz außerhalb von RCTs ist in den IQWiG Methoden 4.0 explizit vorgesehen, hier beschäftigt sich ein Abschnitt (Kapitel 7.1.3) speziell mit der Rangordnung verschiedener Studienarten (inkl. Beobachtungsstudien wie Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien). Unklar bleibt hingegen, wann das IQWiG die Suche nach derartiger Evidenz im Rahmen von Nutzenbewertungen empfiehlt (oder selber durchführt) und wann die Beschränkung auf RCTs als ausreichend angesehen wird. **Aus unserer Sicht sollten <u>zumindest</u> für Arzneimittel des sog. Bestandsmarktes auch bewertungsrelevante Beobachtungsstudien, die entsprechenden Qualitätskriterien genügen, identifiziert und berücksichtigt werden. Dieses gilt insbesondere für Studien zu Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit. Die Beurteilung von Unterschieden im UAW-Profil von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie (größerer / geringerer Schaden) kann einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung haben.** • Für Arzneimittelsicherheits-Aspekte können auch Fallserien oder Einzelfallberichte (trotz aller damit verbundenen Limitationen) eine wichtige Evidenzquelle darstellen. Es ist bislang	satznutzens auf Grund-lage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (vgl. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV i.V.m. Kapitel 5 § 5 Abs. 3 Satz 3 bis 5 VerfO). Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der Studien-qualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenz-stufe darzulegen und es ist zu bewerten, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt; Absatz 4 Satz 1 Halbs. 2 gilt entsprechend. Die vorgelegten Studien werden hinsichtlich ihrer Pla-nungs, Durchführungs- und Auswertungsqualität und ihrer Aussagekraft zur Relevanz des Zusatznutzens bewertet (Kapitel 5 § 5 Abs. 6 Satz 1 bis 2 VerfO). Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, dem Addendum A13-14 zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unklar, wie eine derartige (nicht mit statistischer Signifikanz abbildbare Evidenz) in die aktuelle Nutzenbewertungs-Methodik integriert werden kann. **Die Dossier-Bewertungen des IQWiGs beeinflussen nicht nur die konkreten Bewertungsentscheidungen des G-BA, sondern haben auch eine wichtige Signalwirkung für das Vorgehen der pharmazeutischen Unternehmen in zukünftigen Nutzenbewertungen. Aus unserer Sicht erscheint es daher dringend erforderlich, von Seiten des IQWiGs und des GBAs auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung von Beobachtungsstudien hinzuweisen, wenn Arzneimittel des sog. Bestandsmarktes zur Vorlage von Nutzenbewertungs-Dossiers aufgerufen werden. Dies gilt insbesondere für Beobachtungsstudien zu Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit. In Bezug auf die aktuellen Dossier-Bewertungen des IQWiGs zu DPP-4-Inhibitoren weisen wir darauf hin, dass aufgrund der auf RCTs beschränkten Einschlusskriterien unter Umständen bewertungsrelevante Evidenz aus bereits vorliegenden pharmakoepidemiologischen Beobachtungsstudien unberücksichtigt geblieben ist (eine Auflistung potentiell relevanter Beobachtungsstudien, identifiziert mittels unsystematischer Suche in MEDLINE, findet sich in der Stellungnahme ganz unten).**	

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS Dr. Tania Schink (Sprecherin) PD Dr. Frank Andersohn (Stellvertretender Sprecher) Prof. Dr. Edeltraut Garbe (Vormalige Sprecherin) **Anmerkung**: Die vorliegende Stellungnahme wurde entworfen von Frank Andersohn, Edeltraut Garbe und Tania Schink. Danach wurde sie an alle Mitglieder & Interessierte der AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS versandt, mit der Bitte um Kommentierung. Kommentare wurden soweit wie möglich in der finalen Version der Stellungnahme berücksichtigt. Dennoch stellt die Stellungnahme nicht notwendiger Weise die persönliche Meinung aller Mitglieder der AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS dar. <u>Originalarbeiten</u> Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
glyburide. Curr Med Res Opin. 2009 Apr;25(4):1019-27. Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R. 43. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. Diabetes Care. 2010 Aug;33(8):1759-65. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care. 2010 Nov;33(11):2349-54. Ludvik B, Daniela L. Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in austrian primary care. Wien Klin Wochenschr. 2011 Apr;123(7-8):235-40. Hassanein M, Hanif W, Malik W, Kamal A, Geransar P, Lister N, Andrews C, Barnett A. Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. Curr Med Res Opin. 2011 Jul;27(7):1367-74. Pendergrass M, Fenton C, Haffner SM, Chen W. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: a retrospective claims analysis. Diabetes Obes Metab. 2012 Jul;14(7):596-600. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study.	

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
World J Diabetes. 2012 Sep 15;3(9):161-9. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med. 2013 Apr 8;173(7):534-9. Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto-Sekine Y, Hsieh SD, Amakawa K, Ogawa K, Matsumoto N, Iwao A, Tsuji H, Hara S, Mori Y, Okubo M, Sone H, Kobayashi T. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. 2013 Mar 12. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche CV, Sandhu-Minhas JK, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. BMJ. 2013 Apr 25;346:f2267. Gueler I, Mueller S, Helmschrott M, Oeing CU, Erbel C, Frankenstein L, Gleißner C, Ruhparwar A, Ehlermann P, Dengler TJ, Katus HA, Doesch AO. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation. Drug Des Devel Ther. 2013 Apr 8;7:297-303. <u>Methoden-Paper (u.U. relevant für zukünftige (erneute) Nutzenbewertungen)</u>	

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fireman B, Toh S, Butler MG, Go AS, Joffe HV, Graham DJ, Nelson JC, Daniel GW, Selby JV. A protocol for active surveillance of acute myocardial infarction in association with the use of a new antidiabetic pharmaceutical agent. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21 Suppl 1:282-90. Lo Re V 3rd, Haynes K, Ming EE, Wood Ives J, Horne LN, Fortier K, Carbonari DM, Hennessy S, Cardillo S, Reese PP, Reddy KR, Margolis D, Apter A, Kimmel SE, Roy J, Freeman CP, Razzaghi H, Holick CN, Esposito DB, Van Staa TP, Bhullar H, Strom BL. Safety of saxagliptin: rationale for and design of a series of post-marketing observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Nov;21(11):1202-15.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Keine Literatur

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	19. Juli 2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin / Onglyza®
Stellungnahme von	*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG* *Binger Straße 173* *55216 Ingelheim am Rhein*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Juli 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 den Wirkstoff Saxagliptin (Onglyza®)[1]. Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Onglyza® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin + Humaninsulin (bzw. Humaninsulin alleine) gibt. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Saxagliptin (Onglyza®). Boehringer Ingelheim ist Zulassungsinhaber des DPP-4-Inhibitors Linagliptin (Trajenta®) und von Linagliptin/Metformin (Jentadueto®), die weltweit in über 45 Ländern auf dem Markt sind [2,3]. Die EMA hat den Zulassungsantrag für den SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin von Boehringer Ingelheim zur Bearbeitung angenommen [4].	
Umfassende Information aller Teilnehmer vor der mündlichen Anhörung 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 zu treten.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
Seite 21/22	**Kritik am Design der add-on-Studien zu Insulin** Das IQWiG bemängelt in seiner Nutzenbewertung von Saxagliptin, dass in den ersten 12 Wochen der Studie D1680C00007 die Patienten angehalten waren die Vorbehandlung unverändert fortzuführen und keine Änderung des Insulintyps noch des Insulinregimes vorgesehen war. Das IQWiG führt an, dass „üblicherweise“ jedoch bei bereits „geringen“ Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werde. Diese Kritik seitens IQWiG ist zu hinterfragen, da der Erkenntnisgewinn durch eine Studie, bei der gleichzeitig mehrere Parameter geändert werden können, eingeschränkt ist, wenn ein ursächlicher Effekt ermittelt werden soll, wie dies in Zulassungsstudien der Fall ist. Boehringer Ingelheim befürwortet diesbezüglich das seitens der EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimittel für die Behandlung von Diabetes mellitus empfohlene Studiendesign mit einer – von Notfallsituationen abgesehen – Hintergrundtherapie mit stabiler Dosierung [5].	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u> In dieser Studie CV181057 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 Studienbe-

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)
		ginn 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
		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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
		Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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

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)
		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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
		bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungs-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
		phase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
Seite 35, Zeile 11	**2.8.2.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen - weitere Untersuchungen** Das IQWiG bewertet die metaanalytischen Daten aus 8 randomisierten, kontrollierten Studien (RCT), die der pU für Saxagliptin/Metformin (A12-16) vorgelegt hatte, auch für Saxagliptin erneut nicht. Die metaanalytische Betrachtung aus mehreren RCT ist eine Methodik, welche wichtige zusätzliche Erkenntnisse generieren kann. So werden Metaanalysen randomisierter Vergleiche nach den EbM –Kriterien mit einem hohen Evidenzgrad bewertet [6]. Insofern ist die Verfahrensweise des IQWiG im Falle von Saxagliptin nicht nachvollziehbar, da diese Analyse weitere Evidenz für eine umfassende Nutzenbewertung liefern würde.	Unter den im Abschnitt weitere Untersuchungen in Modul 4A in *Frederich 2010* zusammengefassten Studien finden sich Studien, die mit Saxagliptin und Metformin durchgeführt wurden als auch Studien mit Saxagliptin in der Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. Die Betrachtung dieser Meta-Analyse ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in Kombination mit Metformin zu treffen. Die Analysen besitzen weder eine gemeinsame Bezugsgröße noch beschränken sie sich auf das jeweils interessierende Anwendungsgebiet (relevante Population sowie relevante Therapie [Kombination von Saxagliptin mit Metformin bei 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]). Die Ausführungen des pharmzeutischen Unternehmers zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen sind daher nicht relevant.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. European Medicines Agency (EMA). SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. 2013a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm.

3. European Medicines Agency (EMA). SPC Jentadueto® Linagliptin/Metformin HCL. 2013b [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h780.htm.

4. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2013c [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf.

5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

6. Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinie zur Evidenzbewertung in der Literatur. 2011 [Zugriff: 15.07.2013]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Evidenzbewertung-in-der-Literatur.pdf.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	<< 22. Juli 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Saxagliptin >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)>>

DDG-Stellungnahme zu den IQWiG Berichten zur Nutzenbewertung der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie die Fixdosiskombinationen mit Metformin

Das IQWiG kommt in seinen Nutzenbewertungen der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie deren Fixdosiskombinationen mit Metformin zu den folgenden Bewertungen:

Für Saxagliptin und Vildagliptin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (1,2).

Für Sitagliptin ergab sich in der freien Kombination als Add-on zu Metformin gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Glipizid, für das gleiche Therapieziel bei Männern einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, bei Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens jedoch beträchtlich ist. Für alle anderen Indikationen wurde kein Zusatznutzen belegt (3).

Für Sitagliptin und Vildagliptin in der jeweiligen Fixdosiskombination mit Metformin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (4,5).

Für die Saxagliptin-Metformin-Fixdosiskombination wurde für die neue Indikation der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen (6). In einer früheren Bewertung dieser Fixdosiskombination hatte das IQWiG im Vergleich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff oder einer Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin keinen Beleg für einen Zusatznutzen attestiert (7). Der G-BA hatte sich dieser Entscheidung jedoch nicht angeschlossen und zumindest einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der Fixdosiskombination gegenüber einer Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (Gliblenclamid, Glimepirid) gesehen (8).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt die Einschätzungen des IQWiG in den meisten Punkten nicht und sieht einen Zusatznutzen für die DPP-4 Inhibitoren und deren Fixdosiskombinationen mit Metformin in einem breiteren zugelassenen Indikationsspektrum.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen der DPP-4-Inhibitoren als Add-on Therapie zu Metformin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoff-Derivaten. Dies gilt nicht nur für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, sondern auch für alle anderen Therapieziele, da die Hypoglykämieinzidenz unter Sulfonylharnstoffen unabhängig vom HbA1c Ausgangswert und der Sulfonylharnstoffdosis ist (9). Sämtliche Studien, die über ein oder zwei Jahre die Wirksamkeit und Sicherheit der Add-on Therapie von einem DPP-4 Hemmer zu einer bestehenden Metformintherapie mit der eines Sulfonylharnstoffs als Add-on verglichen haben, zeigten bei Nichtunterlegenheit für die DPP-4 Inhibitoren einen klaren Vorteil bezüglich der Hypoglykämieinzidenz und der Gewichtsentwicklung (10-16). Die Daten dieser Studien zeigen trotz unterschiedlicher Patientenpopulationen und verabreichten Sulfonylharnstoffen als Vergleichstherapie mit unterschiedlichen Titrationen eine sehr große Ähnlichkeit und Homogenität der Ergebnisse mit den oben genannten Vorteilen für die DPP-4 Hemmer. Somit ist für die freien Kombinationen von Metformin und DPP-4 Inhibitoren aus Sicht der DDG ein klarer Vorteil evident belegt. Hierzu verweist die DDG auch auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Linagliptin und zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17-18).	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Saxagliptin wie folgt bewertet: <u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> <u>a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin</u> 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 <u>Ausmaß des Zusatznutzens</u> Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studie D1680L00002 für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid) sowie die Studie D1680C00001 für den Vergleich zur Kombination von Metformin und Glipizid. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Beide Studien lagen bereits für die Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/ Metformin vor. Die Auswertungen der Studiendaten sind folglich sowohl der Nutzenbewertung A13-01 und zudem der Nutzen-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bewertung A12-16 und dem entsprechendem Addendum A13-14 zur Nutzenbewertung zu entnehmen. Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, 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 2500 mg 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) um jeweils 1 mg aufdosiert. In der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden 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 im Interventionsarm über den gesamten Studienverlauf 1-mal täglich 5 mg Saxagliptin 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. Die Studie bestand aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen und

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Verlängerungsphase von weiteren 52 Wochen. Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell 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. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre zusätzlich metaanalytisch ausgewertet. In der Studie D1680L00002 waren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, während in der Studie D1680C00001 auch Patienten unter 65 Jahre eingeschlossen waren. Deshalb wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre in die Metaanalyse einbezogen und ausgewertet. Beide Studien unterscheiden sich in der Studiendauer sowie in den Einschlusskriterien hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert. Zudem war die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant, dagegen in der Studie D1680C00001 nicht. Deshalb erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen. Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet:

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu 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 plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plusMetformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzu-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch 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 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]). <u>Lebensqualität</u> 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. In der Studie D1680L00002 wurde zur Messung der Lebensqualität Daten mit EQ-5D-Fragenbogen erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht weiter analysiert. Aus den Studiendaten zeigte sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zu Ungunsten von Saxagliptin (-1 [-1,1;-0,9] p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes (Hedges'g: -0,061 [-0,214, 0,092] zeigte einen nicht relevanten Gruppenunterschied. <u>Nebenwirkungen</u> Hypoglykämien: In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxaglitpin plus Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	symptomatische Hypoglykämien. 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. In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf. Es lagen zu schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05]; p = 0,061) 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 (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gewichtszunahme: Im Saxagliptin plus Metformin-Arm der Studie **D1680C00001** hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (6 vs. 37; RR: 0,16; 95 %-KI: [0,07; 0,38]; p < 0,001). In der Studie **D1680L00002** ergaben sich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. 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 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. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. gegenüber der Therapie mit 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. <u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten $\geq$ 75 Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe $\geq$ 75 nicht valide interpretierbar.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von < 7 % im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.[1] Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist. 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

[1] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis-senschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid bzw. Glipizid) fest. <u>Befristung</u> Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Saxagliptin plus 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können, dass Saxagliptin plus 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 des chronischen Verlaufes 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 2014 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens in Analogie zum Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin bis zum 1. Oktober 2015 für gerechtfertigt. b) <u>Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff</u> Für Patienten, die mit einer oralen Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glime-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pirid) bzw. nur Humaninsulin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien (eine Studie auf der Saxagliptin-Seite, fünf Studien auf der Komparator-Seite) sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. **Studie CV181040** Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie CV181040 erfüllt nicht die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation. In der Studie wurden Patienten mit einer nicht maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung eingeschlossen. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Dies bedeutet nach Auskunft der Zulassungsbehörden ein Ausschöpfen der maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung, auch wenn die maximale Verträglichkeit nicht explizit im Anwendungsgebiet erwähnt ist. In der Studie wurde, nach Einschluss der Patienten, die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert. Dies deutet darauf hin, dass die maximal verträgliche Sulfonylharnstoffdosierung vor Studienbeginn nicht erreicht war. Somit war die Studie nicht geeignet die zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn eine Sulfonylharnstoff-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, zu beantworten. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass die Patienten für die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheinen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Auf der Komparator-Seite wurden folgende Studien für den indirekten Vergleich herangezogen: **Shank et al., 1995** Bei dieser Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte zweiphasige Studie monozentrische Studie, bei der die eingeschlossenen Patienten mit einer maximal verträglichen Sulfonylharnstoff-Dosis vorbehandelt wurden. In der zweimonatigen Phase I erfolgte eine Umstellung auf eine Glipizidbehandlung. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase II, eine offene Studienphase, betrachtete den Vergleich Insulin versus Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Insulin, war mit drei Monaten aber zu kurz und damit ungeeignet für einen Vergleich mit der sechsmonatigen Studie CV181040. Diese Mindeststudiendauer ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin – Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Zudem ist aus der Publikation nicht zu entnehmen, ob die verwendete Glipiziddosis 20 mg oder 40 mg entsprach. Eine 40 mg

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosierung täglich wäre nicht zulassungskonform. **Birkeland et al., 1994** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene monozentrische Studie, die aus einer dreimonatigen Run-In-Phase und einer zwölfmonatigen Behandlungsphase besteht. Die Patienten waren entweder vobehandelt mit Diät alleine oder mit Glibenclamid (mikronisierte Form) in einer täglichen Dosis von 1,75 – 10,5 mg. Im weiteren Studienverlauf konnte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert werden. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes vorbehandelt. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet. Des Weiteren wurde in der Studie Glibenclamid in mikronisierter Form angewendet. Da unklar ist, ob in der Studie CV181040 ebenfalls diese Darreichungsform verwendet wurde ist der Brückenkomparator (Glibenclamid) für eine Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht geeignet. **Nathan et al., 1999** Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, monozentrische, neunmonatige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Turner et al., 1998 (UKPDS) Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, sechsjährige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Somit entsprach die Mehrheit der Patienten nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. **Tovi et al., 1998** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, monozentrische, zwölfmonatige Studie bei der Patienten über 70 Jahre mit Verdacht auf sekundäres Therapieversagen bei Behandlung mit hohen Dosen an Sulfonylharnstoffen (7- 10,5 mg Glibenclamid, 10 – 15 mg Glipizid) eingeschlossen wurden. Angaben wie viele Patienten Glibenclamid oder Glipizid erhalten haben fehlen. Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vor. c) <u>Dreifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin</u> Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxaglip-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tin-Metformin und einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung behandelt werden, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie D1680L00006 erfüllt die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation und des Studiendesigns. In der Studie wurde die Dreifachkombinations- therapie aus Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff mit der Zweifachkombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff (plus Placebo) verglichen. Unklar bleibt allerdings wie groß der Anteil der Patienten ist, der mit Metformin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (extended release) behandelt wurde. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (Calle-Pascuale 1995; Kavapil 2006, Malone 2003) untersuchten nicht die für die vorliegende Fragestellung geeignete Patientenpopulation. Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist, „… wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [hat]“. In keiner der Studien wurden Pati-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enten eingeschlossen, die die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs erhalten haben. Teilweise war die eingesetzte Metformindosis submaximal (850 mg in Calle-Pascuale 1995) oder der eingesetzte Sulfonylharnstoff wurde während des Studienverlaufes noch hochtitriert (Kavapil 2006, Malone 2003). Da die Anwendung der Kombination von Saxagliptin, Metformin und eines Sulfonylharnstoffes gemäß Zulassung die Ausschöpfung der verträglichen Metformin und Sulfonylharnstoff-Dosen voraussetzt, ist davon auszugehen, dass mindestens die zuvor gegebene Dosis auch als maximal verträgliche Dosis anzusehen ist. Sofern während der Studie die Dosis des Sulfonylharnstoffs weiter hochtitriert werden konnte, ist die Anwendungsvoraussetzung für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, dass trotz maximal verträglicher Dosis des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, nicht erfüllt. Zudem fehlen Angaben zu den eingesetzten Sulfonylharnstoffen. Patienten, bei denen eine verträgliche Dosis von Metformin und des Sulfonylharnstoffs noch nicht voll ausgeschöpft worden ist, befinden sich möglicherweise in einem früheren Krankheitsstadium als die Patienten, die trotz maximal verträglicher Dosen dieser Wirkstoffe eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen. Zudem wurde in den Studien eine Optimierung der Insulintherapie nicht oder nur eingeschränkt ermöglicht. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie angepasst. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten lassen die Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Darüber hinaus war die Studiendauer mit jeweils < 24 Wochen zu kurz.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin-Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. <u>d) Kombination Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin)</u> Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie CV181057 In dieser Studie CV181057 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabeti-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunk-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	te 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. 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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.
Für die Fixdosiskombinationen Metformin plus DPP-4 Inhibitor wird vom IQWiG vor allem aus formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen. Dies hängt vor allem mit der Auswahl und Titration der Sulfonylharnstoffe in den entsprechenden Studien zusammen. Die von den Herstellern	Siehe Ausführungen, Seite 296 ff.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in deren Dossiers angestrengten Brückenvergleiche werden vom IQWiG ebenfalls aus formalen Gründen nicht akzeptiert. Das IQWiG lässt in seiner Betrachtung aber völlig außer Acht, dass die freien Kombinationen von Metformin und einem DPP-4 Inhibitor sich bezüglich ihrer Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nicht von den Fixdosiskombinationen unterscheiden und die vom IQWiG bemängelten Metformin-Dosisunterschiede in der Praxis bei den bezüglich ihres Körpergewichts heterogenen behandelten Patienten keine klinische Rolle spielen. Im Gegensatz dazu ist jedoch die Möglichkeit einer Therapie mit einer Fixdosiskombination für den Patienten ein patientenrelevanter Vorteil vor allem für die Sicherheit, Therapieadhärenz und Lebensqualität.	
Für die Monotherapie mit DPP-4 Inhibitoren fordert das IQWiG die Durchführung von Studien mit Patienten, die Kontraindikationen gegen Metformin oder eine Metforminunverträglichkeit haben. Die DDG weist darauf hin, dass aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten solche Studien nicht durchführbar sind, da das Kriterium der Metforminunverträglichkeit nicht klar definiert und abgegrenzt werden kann und damit die geforderten Studienpopulationen nicht zu rekrutieren sind. Hinzu kommt, dass es keine Hinweise dafür gibt, dass Patienten mit Metforminunverträglichkeit grundsätzlich andere pathophysiologische Mechanismen ihres Typ-2-Diabetes aufweisen, die zu einer veränderten Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkung von DPP-4 Inhibitoren oder Vergleichstherapien führen würden. In Anbetracht der Hypoglykämiegefahr, die durch die voraussehbar geforderte Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) gegeben ist, würden solche zusätzlichen Studien auch nur schwer ethisch zu rechtfertigen und zu genehmigen sein.	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung, da das hier zu betrachtende Anwendungsgebiet die Kombination von Saxagliptin mit anderen Antidiabetika, jedoch aufgrund zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 1. Oktober 2013 noch nicht erteilten Zulassung nicht die Monotherapie mit Saxagliptin umfasst.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus gibt es Vorteile der DPP-4 Inhibitoren bei schwerer Niereninsuffizienz gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten, bei denen letztere sogar kontraindiziert sind. Die DPP-4 Inhibitoren haben aus diesem Grund eine Erweiterung ihrer Zulassungen bei Nierenfunktionseinschränkung erhalten (19-23). 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 allgemeinen- und kardiovaskulären Sicherheitsprofils der DPP-4 Inhibitoren (17,18,24-27).	Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung zu Saxagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.
Bezüglich der Kombinationsmöglichkeit der DPP-4 Inhibitoren mit einer Insulintherapie verweist die DDG auf die bereits erfolgte Stellungnahme zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17) und auf den klinischen Sachverhalt, dass für schwerer schulbare und weniger therapiekompetente Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Metformin und Basalinsulin bei nicht ausreichend guter Einstellung unter dieser Therapie die Therapieeskalation Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin sicherer und leichter durchführbar ist, als eine Therapie mit Metformin und einer Insulintherapie mit Basal- und Bolusinsulingaben oder einer anderen Intensivierung der Insulintherapie. Auch die Hypoglykämiegefahr und die Insulindosen sind in der alltäglichen Praxis bei der Kombination Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin geringer (28-31).	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u> In dieser Studie CV181057 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 ge-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	genüber 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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 Hypogly-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kämien (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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.
Die Kritik des IQWiG in seinen Bewertungen, es sei ein Versäumnis, dass die kardiovaskulären Endpunktstudien zu den DPP-4 Inhibitoren noch nicht vorlägen, hält die DDG für abwegig. Die jeweiligen Endpunktstudien wurden sämtlich zeitnah zum Abschluss der Phase III Studien und zu den Zulassungen begonnen. Die Endpunktstudien unterscheiden sich auch in den Charakteristika der Patientenpopulationen und in den Studiendesigns, so dass sich naturgemäß auch unterschiedliche Laufdauern der Studien ergeben. Aufgrund dieser unterschiedlich angelegten Studien werden besonders detaillierte und breite Ergebnis-	Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung zu Saxagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. <u>Befristung</u> Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewer-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
se zu den verschiedenen Patientenpopulationen erwartet, die eine Vielzahl der offenen Fragen zu kardiovaskulären Endpunkten beantworten werden (32-36). Durch einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit der DPP-4 Inhibitoren ergibt sich dann ein eindeutiger Vorteil gegenüber den Sulfonylharnstoffen, deren Sicherheit nach der gegenwärtigen Datenlage völlig unzureichend und umstritten ist (27).	tung von Saxagliptin plus 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 plus 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 des chronischen Verlaufes der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 2014 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens in Analogie zum Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin bis zum 1. Oktober 2015 für gerechtfertigt.
Zusammenfassend lässt das IQWiG 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 (17,18). Auch die Tatsache, dass DPP-4 Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Zulassungserweiterung und Vorteile gegenüber Glibenclamid und Glimepirid haben, wird nicht gewürdigt. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland hat ergeben, dass in den letzten 10 Jahren sich die Inzidenz an notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes erhöht hat, hierfür ist unter anderem der Einsatz von Sulfonylharnstoffen mit verantwortlich (37).	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patienten-relevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Er-kenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsge-biet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. weitere Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Gliptine; SGLT2-Inhibitoren; Inkretinmimetika) fehlen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 1. Oktober 2013 Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Auch für Saxagliptin liegen

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Langzeitdaten zum generellen Sicherheitsprofil noch nicht vor. Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat 37 der DDG; Holstein et al 2012) ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Hypogly-kämierisiko von Sulfonylharnstoffen. Zum einen ist bei retrospektiven Be-obachtungsstudien grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen; zum anderen ist hier zu beachten, dass in der retrospektiven Beobachtungsstudie der mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien31 empfohlenen Zielkorridors von 7 % bis 8 % für ältere Patienten, wie sie hier beobachtet wurden (mittleres Alter 76, bzw. 77 Jahre), liegt. Dies führt zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse. Darüber hinaus wurden Patienten untersucht, die eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhielten oder eine Kombinationstherapie aus Insulin plus Sulfonylharnstoff, was somit nicht der hier erwähnten zweck-mäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) entspricht. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht untersucht.
An dieser Stelle möchte die DDG darauf hinweisen, dass es bezüglich der vom GBA festgelegten Vergleichstherapien und Fragestellungen keine Studien gibt, die klinisch und wissenschaftlich an einem großen Kollektiv belegen, dass diese Vergleichstherapien langfristig sicher und effektiv sind; die wissenschaftliche Evidenz dieser angenommenen Sicherheit (Definition der Vergleichstherapie als Standard) und Effektivität ist deutlich geringer, als die aufgerufenen Substanzen. Die einzige klinische (nicht wissenschaftliche) Tatsache ist, dass die Substanzen der Vergleichstherapien bereits lange auf dem Markt sind. Zusätzlich hält die DDG es wichtig festzuhalten, dass "Vergleichstherapien" implizieren, dass man mit diesen therapeutischen Strategien genauso erfolgreich die Zielwerte für die Patienten erreicht wie ohne die neuen Sub-	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stanzen. Dies ist natürlich nicht der Fall; die neuen Substanzen ergänzen das bisherige therapeutische Instrumentarium und helfen somit mehr Patienten gut und sicher zu therapieren. Unter dieser medizinisch sinnvollen Vorstellung sind auch die meisten wissenschaftlichen klinischen Studien durchgeführt worden, bevor die Zulassungen, die auch diese Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten durchaus berücksichtigen, im Rahmen von Fachinformationen festgelegt wurden.	
Die DDG kritisiert ferner die fehlende Konsistenz des IQWiG bei der Beurteilung der Studiendesigns unterschiedlicher Studien, die vom IQWiG oft falsche Beurteilung der klinischen Relevanz von potenziellen Unterschieden in Outcomes oder bei Ausgangsbefunden sowie die fehlende Würdigung der Patientenrelevanz von Vereinfachung der Therapie (z.B. Standarddosis einer Therapie, weniger Notwendigkeit von Stoffwechselselbstkontrollen und Therapieanpassung) oder Sicherheitsaspekten einer Therapie. Es ist zu hoffen, dass der G-BA zu einer anderen Einschätzung bezüglich des Nutzens von DPP-4 Inhibitoren in den verschiedenen Indikationen kommt und dass Patienten weiterhin, wie in vielen anderen Ländern auch, die Möglichkeit haben, von dieser international leitliniengerechten Therapie zu profitieren.	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier nicht ausreichend belegt, inwieweit sich die Parameter einer Therapievereinfachung wie Standarddosierungen auf patientenrelevante Endpunkte auswirken.
Abschließend weist die DDG noch einmal darauf hin, dass eine Frist von 4 Wochen für die Anfertigung einer Stellungnahme für eine ehrenamtlich tätige wissenschaftliche Fachgesellschaft unzumutbar ist und der bedeutenden Sachlage auch für die Patientensicherheit unzureichend ist. Zudem würde nach Einschätzung der DDG vieles medizinisch vernünftiger gebahnt und potentielle Missverständnisse im Vorwege geklärt werden können, wenn die wissenschaftlichen Fachgesellschaften in den Prozess des IQWiG frühzeitig, transparent und für die bedeutende Sachlage angemessen und konstruktiv eingebunden werden würden. Diesbezüglich weist die DDG abermals auf die gemeinsa-	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
me kritische und fachübergreifende Stellungnahme zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Aktualisierung der IQWiG Methoden bezüglich einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neuer Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1 hin (38).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

2. https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

3. https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

4. https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

5. https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

6. https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf

7. https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf

8. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf

9. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, Von Eynatten M, Henke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ. Regardless of the Degree of Glycemic Control, Linagliptin (LINA) has Lower Hypoglycemia Risk than All Doses of Glimepiride (GLIM) at All Time Points Over a 2-Year Trial. Diabetes 2013, 62 Suppl 1; 68-LB. http://ada.apprisor.org/epsAbstract.cfm?compid=1&id=2

10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205

11. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76

12. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab. 2009;11(2):157-66

13. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2010;12(9):780-9

14. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. 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):1619-31

15. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2013;67(4):307-16

16. 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

17. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-der-fixdosiskombination-von-saxagliptin-mit.html?cHash=0c1dc5fdceaa659095f52aeaa0c7cc96

18. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf

19. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. Int J Clin Pract. 2011;65(12):1230-9

20. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13(10):947-54

21. AstraZeneca & Bristol Myers Squibb. Fachinformation Saxagliptin (Onglyza®)

22. MSD. Fachinformation Sitagliptin (Januvia®)

23. Novartis Pharma. Fachinformation Vildagliptin (Galvus®)

24. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Ther. 2013;4(1):119-45

25. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. Curr Med Res Opin. 2011;27 Suppl 3:57-64

26. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trias. Diabetes Obes Metab 2013;15(2):112-20

27. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res. 2013;10(4):302-14

28. 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

29. Merker L, Thiel J, Mühlen H, Bierwirth R. Sitagliptin als Zusatz zu Insulin – 2-Jahresdaten aus Diabetes-Schwerpunktpraxen. Diabetologie 2013;8 Suppl. 1, Poster Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft

30. 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

31. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. 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(4):513-23

32. Mosenzon O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL. Baseline characteristics

of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul;29(5):417-26. doi: 10.1002/dmrr.2413. Epub 2013 May 21.

33. SAVOR-TIMI 53. Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. Clincal trials.gov Identifier NCT01107886. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886

34. TECOS. Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (0431–082AM1) Clincal trials.gov Identifier NCT00790205. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790205

35. CAROLINA. Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes. Clincal trials.gov Identifier NCT01243424. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424

36. EXAMINE. Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. Clincal trials.gov Identifier NCT00968708. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00968708

37. 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

38. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWIG.pdf

5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin – Onglyza®, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013
Stellungnahme von	*Janssen-Cilag GmbH* *Johnson & Johnson Platz 1* *41470 Neuss* Rüdiger Sandtmann, Dr. Jochen Fleischmann

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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 (Handelsname Onglyza®) ist bei Erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert. Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit: a) Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert b) 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. c) Einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [1]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Sxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. In seiner Bewertung vom 27.06.2013 kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich aufgrund fehlender relevanter Daten kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin ergibt [2]. Die Janssen-Cilag GmbH bezieht Stellung zu einer Aussage in der Nutzenbewertung von Saxagliptin. Dies betrifft folgenden Punkt: 1) **Metformin XR als Studienmedikation:** Der pharmazeutische Unternehmer (pU) schließt für das Anwendungsgebiet „Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff“ die placebokontrollierte Studie D1680L00006 in seine Begründung für einen möglichen Zusatznutzen ein. In dieser Studie erhielten einige der Patienten den Arzneistoff Metformin XR. Die genaue Anzahl der Patienten läßt sich aus den öffentlich zugänglichen Unterlagen des pU nicht ermitteln. Bei Metformin XR handelt es sich um eine in der Freisetzungsgalenik veränderte Metforminformulierung, durch deren Hilfe der Wirkstoff verzögert und somit über einen längeren Zeitraum abgegeben werden kann (XR = extended release). Das IQWIG hat diese Patientenpopulation nicht anerkannt und verweist auf den EPAR Report des Arzneimittels Komboglyze®, in dem dargelegt wird, dass Metformin XR in dieser Formulierung in Europa nicht zugelassen sei (The metformin	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin-Metformin und einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung behandelt werden, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie D1680L00006 erfüllt die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation und des Studiendesigns. In

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
XR formulation used … is not approved in European countries, page 28/77) [3]. Hierzu nimmt die Janssen Cilag GmbH wie folgt Stellung:	der Studie wurde die Dreifachkombinations- therapie aus Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff mit der Zweifachkombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff (plus Placebo) verglichen. Unklar bleibt allerdings wie groß der Anteil der Patienten ist, der mit Metformin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (extended release) behandelt wurde. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (Calle-Pascuale 1995; Kavapil 2006, Malone 2003) untersuchten nicht die für die vorliegende Fragestellung geeignete Patientenpopulation. Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist, „… wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [hat]“. In keiner der Studien wurden Patienten eingeschlossen, die die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs erhalten haben. Teilweise war die eingesetzte Metformindosis submaximal (850 mg in Calle-Pascuale 1995) oder der eingesetzte Sulfonylharnstoff wurde während des Studienverlaufes noch hochtitriert (Kavapil 2006, Malone 2003). Da die Anwendung der Kombination von Saxagliptin, Metformin und eines Sulfonylharnstoffes gemäß Zulassung die Ausschöpfung der verträglichen Metformin und Sulfonylharnstoff-Dosen voraussetzt, ist davon auszugehen, dass mindestens die zuvor gegebene Dosis auch als maximal verträgliche Dosis anzusehen ist. Sofern während der Studie die Dosis des Sulfonylharnstoffs weiter hochtitriert werden konnte, ist die Anwendungsvoraussetzung für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, dass trotz maximal verträglicher Dosis des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, nicht erfüllt. Zudem fehlen Angaben zu den eingesetzten Sulfonylharnstoffen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten, bei denen eine verträgliche Dosis von Metformin und des Sulfonylharnstoffs noch nicht voll ausgeschöpft worden ist, befinden sich möglicherweise in einem früheren Krankheitsstadium als die Patienten, die trotz maximal verträglicher Dosen dieser Wirkstoffe eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen. Zudem wurde in den Studien eine Optimierung der Insulintherapie nicht oder nur eingeschränkt ermöglicht. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie angepasst. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten lassen die Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Darüber hinaus war die Studiendauer mit jeweils < 24 Wochen zu kurz. Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin-Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 27	**1) Metformin XR als Studienmedikation**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Um die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber Humaninsulin plus Metformin (Fragestellung D) bewerten zu können hat sich der pU für einen indirekten Vergleich entschieden. In diesen indirekten Vergleich fließt unter anderem die placebokontrollierte Studie D1680L00006 mit ein, in der ein Teil der Patienten mit Metformin XR behandelt wurden. Bei Metformin XR handelt es sich um eine extended release Tablette, deren Galenik auf einer hydrophilen Polymermatrix beruht. Die hinzugefügten Hilfsstoffe in dieser Polymermatrix sind Gelbildner, die, wenn sie in Berührung mit Flüssigkeit kommen, aufquellen und so den Wirkstoff über einen verlängerten Zeitraum freigegeben [7]. So kann das Einnahmeintervall von zwei bis dreimal täglich auf einmal täglich reduziert werden, was die Compliance bei den Patienten unter Umständen positiv beeinflusst [5][7]. Ein deutlicher, patientenrelevanter oder therapeutischer Vorteil konnte jedoch nicht gezeigt werden. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften der schnell- und langsam freisetzenden Formulierungen sich im steady state kaum unterscheiden (AUC, Clearance, Halbwertszeit und Plasmaproteinbindung sind ähnlich bzw. gleich)[5][6]. Das IQWIG erkennt den mit Metformin XR therapierten Teil der	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 27	**1) Metformin XR als Studienmedikation**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientenpopulation nicht an, und verweist auf ein EPAR Dokument, welches den Arzneistoff Komboglyze® thematisiert. In diesem wird dargelegt, dass Metformin in der XR Formulierung in Europa nicht zugelassen sei (The metformin XR formulation used … is not approved in European countries, page 28/77) [3]. Die im Deutschen Arzneimittelinformationssystem (AMIS) hinterlegten Daten zeigen jedoch, dass retardiertes Metformin in Deutschland, und somit auch in Europa, von September 2008 bis Juli 2012 zugelassen war, was sich mit den Durchführungsdaten der Studie D1680L00006 (Juni 2010-Juni 2011) deckt [4][8][9]. Bei dem in Deutschland in dem betreffenden Zeitraum zugelassen Medikament handelt es sich um das Präparat Metfor-TEVA 500 mg Retardtabletten der TEVA GmbH, welches die Gelbildner Hypromellose und Ethylcellulose enthält. Erloschen ist die Zulassung im Juli 2012 lediglich aufgrund der Tatsache, dass das Arzneimittel in Deutschland nicht auf den Markt gebracht worden ist (Erlöschen einer Zulassung gemäß § 31 Absatz 1 Nummer 1 AMG-ohne Abverkauf-) [8].	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 27	**1) Metformin XR als Studienmedikation**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FAZIT: **Innerhalb der Studie D1680L00006 der Firmen Astra Zeneca und Bristol-Myers Squibb gibt es Typ 2 Diabetiker, die den Arzneistoff Metformin in einer Retardform erhalten haben. Diese Patientenpopulation wird in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt unter Bezugnahme auf den EPAR Bericht zu Komboglyze. Nicht erwähnt wird, dass in Deutschland zum Durchführungszeitpunkt der Studie eine Metformin Retardform (Metfor-TEVA 500 mg Retardtabletten) zugelassen war. Ein therapeutisch relevanter Unterschied zwischen der schnellfreisetzenden und der langwirksamen Form von Metformin besteht unseres Wissens nicht; ein patientenrelevanter Unterschied wurde nicht gezeigt. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass zwischen beiden Formen aus Sicht der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Gleichwertigkeit besteht.** Aus Sicht von Janssen Cilag ist es aus diesen Gründen (zu Studienzeitpunkt bestehender Zulassung für retardiertes Metformin und Gleichwertigkeit der schnell- und langsam freisetzenden Formen) nicht gerechtfertigt, Patienten, die Metformin XR als Studienmedikation erhalten haben, aus Nutzenbewertungen nach § 35 a SGB V auszuschließen. Diese Patienten sollten in der hier kommentierten, wie auch in zukünftigen Nutzenbewertungen Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Fachinformation Onglyza. Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 15.07.2013]. URL: http://www.fachinfo.de
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A 13-01 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 15.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Nr. 174). URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
3. European Medicines Agency. Komboglyze: European public assessment report [online]. 16.12.2011 [Zugriff: 15.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf
4. DIMDI: AMIS-Öffentlicher Teil (AJ29) © BfArM. Metfor-TEVA 500 mg Retardtabletten; Retardtablette; TEVA GmbH [online] Zulassungsnummer: 68013.00.00 12.09.2008. [Zugriff 24.06.2013]. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display
5. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage. Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 17.07.2013]. URL: http://www.fachinfo.de
6. MHRA. Glucophage SR 1000mg prolonged-release tablets; PL11648/0067; UKPAR, 16.09.2008 [Zugriff: 22.07.2013]. URL:

   http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con123171.pdf
7. K. Fujioka et al. Efficacy, dose–response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. Diabetes, Obesity and Metabolism, 7, 2005, 28–39
8. Bundesanzeiger. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln sowie andere Amtshandlungen. BAnz AT 27.02.2013 B3, 397
9. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. Clinical Study Report Synopsis. Study code: D1680L00006. 24.04. 2012. [Zugriff: 22.07.2013]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1680L00006

5.8 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin / Onglyza®
Stellungnahme von	*Lilly Deutschland GmbH* *Werner-Reimers-Straße 2-4* *61352 Bad Homburg*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Juli 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 den Wirkstoff Saxagliptin (Onglyza®) [1]. Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Onglyza® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin + Humaninsulin (bzw. Humaninsulin alleine) gibt. Lilly Deutschland GmbH nimmt als Co-Marketing-Partner von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG die Zulassungsinhaber des DPP-4-Inhibitors Linagliptin (Trajenta®) und von Linagliptin/Metformin (Jentadueto®) sind [2,3], nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Saxagliptin (Onglyza®). Die EMA hat den Zulassungsantrag für den SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin von Boehringer Ingelheim und Lilly als Co-Marketing-Partner zur Bearbeitung angenommen [4].	
Umfassende Information aller Teilnehmer vor der mündlichen Anhörung 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 zu treten. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündli-	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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

Stellungnehmer: Lilly 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)
Seite 21/22	**Kritik am Design der add-on-Studien zu Insulin** Das IQWiG bemängelt in seiner Nutzenbewertung von Saxagliptin, dass in den ersten 12 Wochen der Studie D1680C00007 die Patienten angehalten waren die Vorbehandlung unverändert fortzuführen und keine Änderung des Insulintyps noch des Insulinregimes vorgesehen war. Das IQWiG führt an, dass „üblicherweise“ jedoch bei bereits „geringen“ Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werde. Diese Kritik seitens IQWiG ist zu hinterfragen, da der Erkenntnisgewinn durch eine Studie, bei der gleichzeitig mehrere Parameter geändert werden können, eingeschränkt ist, wenn ein ursächlicher Effekt ermittelt werden soll, wie dies in Zulassungsstudien der Fall ist. Lilly befürwortet diesbezüglich das seitens der EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimittel für die Behandlung von Diabetes mellitus empfohlene Studiendesign mit einer – von Notfallsituationen abgesehen – Hintergrundtherapie mit stabiler Dosierung [5].	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u> In dieser Studie CV181057 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 Studienbe-

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)
		ginn 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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

Stellungnehmer: Lilly 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)
		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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.

Stellungnehmer: Lilly 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)
		Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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

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)
		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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater

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)
		bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungs-

Stellungnehmer: Lilly 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)
		phase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

Stellungnehmer: Lilly 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)
Seite 35, Zeile 11	**2.8.2.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen - weitere Untersuchungen** Das IQWiG bewertet die metaanalytischen Daten aus 8 randomisierten, kontrollierten Studien (RCT), die der pU für Saxagliptin/Metformin (A12-16) vorgelegt hatte, auch für Saxagliptin erneut nicht. Die metaanalytische Betrachtung aus mehreren RCT ist eine Methodik, welche wichtige zusätzliche Erkenntnisse generieren kann. So werden Metaanalysen randomisierter Vergleiche nach den EbM –Kriterien mit einem hohen Evidenzgrad bewertet [6]. Insofern ist die Verfahrensweise des IQWiG im Falle von Saxagliptin nicht nachvollziehbar, da diese Analyse weitere Evidenz für eine umfassende Nutzenbewertung liefern würde.	Unter den im Abschnitt weitere Untersuchungen in Modul 4A in *Frederich 2010* zusammengefassten Studien finden sich Studien, die mit Saxagliptin und Metformin durchgeführt wurden als auch Studien mit Saxagliptin in der Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. Die Betrachtung dieser Meta-Analyse ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in Kombination mit Metformin zu treffen. Die Analysen besitzen weder eine gemeinsame Bezugsgröße noch beschränken sie sich auf das jeweils interessierende Anwendungsgebiet (relevante Population sowie relevante Therapie [Kombination von Saxagliptin mit Metformin bei 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]). Die Ausführungen des pharmzeutischen Unternehmers zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen sind daher nicht relevant.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. European Medicines Agency (EMA). SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. 2013a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm.

3. European Medicines Agency (EMA). SPC Jentadueto® Linagliptin/Metformin HCL. 2013b [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h780.htm.

4. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2013c [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf.

5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

6. Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinie zur Evidenzbewertung in der Literatur. 2011 [Zugriff: 15.07.2013]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Evidenzbewertung-in-der-Literatur.pdf

5.9 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulationen In der Nutzenbewertung zu Saxagliptin kommt das IQWiG zu folgender Aussage: *„Für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff operationalisiert der pU die GKV-Zielpopulation über 2 Annahmen: (i) Sulfonylharnstoff + OAD außer Metformin, was plausibel ist, und (ii) Sulfonylharnstoff + Insulin, was zwar denkbar ist, aber zu einer Überschätzung führt.“* Diese Aussage des IQWiGs können wir nicht nachvollziehen, da aus unserer Sicht für die Ermittlung der korrekten Zielpopulation der Einschluss der Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie notwendig ist. Grundsätzlich gilt für die Berechnung jeder Zielpopulation, dass die Behandlung entweder mit dem zu be-wertenden Arzneimittel (auch in Kombination) oder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erfolgen kann. Diese Vorgehensweise	Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen veröffentlichten Patientenzahlen der für die Behandlung mit Gliptinen infrage kommenden Patientengruppen, berücksichtigt der G-BA die in den bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurde bei den Populationen mit einer sulfonyharnstoff-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie konsistent in mehreren AMNOG-Verfahren verfolgt. Eine fehlende Berücksichtigung der zVT bei den Populationen mit einer insulin-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, würde zu einer Unterschätzung der Zielpopulation und zu einer Inkonsistenz in der Vorgehensweise führen. In der nachfolgenden Tabelle ist die aus unserer Sicht korrekte Ermittlung der Zielpopulationen dargestellt.	für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Indikation	Gruppen zur Ermittlung der Zielpopulation
In Kombinaton mit Sulfonylharnstoff	Sulfonylharnstoff + OAD Insulin + Sulfonylharnstoff (zVT) **Summe**
In Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD Insulin + Metformin (zVT) **Summe**
In Kombination mit Insulin +/- Metformin	BOT mit einem OAD (ohne Metformin und ohne SU) BOT mit zwei OAD (Metformin plus) CT (ohne eGFR < 30 ml/min) ICT **Summe**

Die Zielpopulationen für die dargestellten Indikationen sind aus unserer Sicht nicht plausibel und sollten entsprechend der obigen Tabelle korrigiert werden.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei insulinbasierten Therapien Auf Seite 62 der IQWiG-Dossierbewertung (A13-01) findet sich: *„Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten berücksichtig werden. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation diese bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.“* Dieser Aussage können wir nicht folgen, da die regelmäßige Blutzuckerselbstmessung bei insulinpflichtigen Patienten in allen Gebrauchsinformationen aller Humaninsulinprodukte, sowie in einigen Fachinformationen verankert ist, und gemäß Verfahrensordnung dann zu berücksichtigen ist, wenn Fach- **oder** Gebrauchsinformation ihren Einsatz regelhaft vorsieht. Im Folgenden eine Übersicht über alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen aller verfügbaren Humaninsuline.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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- und Gebrauchsinformationen zu unterschiedlichen Humaninsulinprodukten eines Herstellers sind identisch im Wortlaut.		

Daher sind wir der Meinung, dass die Kosten der Blutzuckerselbstmessung <u>und</u> die Insulintherapie berücksichtigt werden müssen. Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Blutzuckermessgerät, Lanzetten, Insulin-Pens und Pen-

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden im Beschluss vom 1. Oktober 2013 die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden 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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nadeln sind für die Selbstmessung und für die Therapie erforderlich und Leistungen der GKV.	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 und Lanzetten 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, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): An-

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin vom 23. Januar 2014).
Kosten der Intensivierung einer Insulintherapie Die Kosten der **Intensivierung** einer Insulintherapie sind aus unserer Sicht in der aktuellen IQWiG-Dossierbewertung zu Saxagliptin nicht adäquat abgebildet. Ausgehend von einer nicht ausreichenden Insulintherapie mit oder ohne Metformin führt die zusätzliche Gabe eines anderen oralen Antidiabetikums 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. Eine Umstellung des Insulintherapieregimes erfordert den Einsatz anderer Insulin-Formulierungen bzw. –Typen, andere Injektionsfrequenzen sowie engmaschigeres Blutzucker-Monitoring. 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 konventionel-	Gemäß Fachinformation[1] 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.

[1] Fachinformation zu Insuman® Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
len Insulintherapie (CT) oder für einen Regimewechsels zu einer intensivierten Insulintherapie (ICT), mit ihren jeweiligen Verbräuchen und Kosten für Insulin, Insulinpens, Pen-Nadeln, Blutzuckerteststreifen, Alkoholtupfer sowie Lanzetten. **Eine vollumfängliche Berücksichtigung der Kosten verbunden mit einer Intensivierung der Insulintherapie ist geboten.**	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Auszug aus der Lauertaxe zu Humaninsulinen vom 01.02.2013

2. Fach- und Gebrauchsinformation der Firma B. Braun Melsungen AG

3. Fach- und Gebrauchsinformation der Firma Novo Nordisk AG

4. Gebrauchsinformation der Firma Sanofi AG

5. Gebrauchsinformation der Firma Lilly AG

6. Gebrauchsinformation der Firma Berlin-Chemie AG

5.10 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	19.07.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin; Onglyza®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.04.2013 hat für Saxagliptin mit dem Handelsnamen Onglyza® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.07.2013 die entsprechende „Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a 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 (Vildagliptin) vertreibt, die im Wettbewerb zum bewerteten Arzneimittel steht und sich ebenfalls in einem Verfahren der frühen Nutzenbewertung befindet.

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

1. Berücksichtigung von zusätzlichen Kosten, die mit der Insulin-Therapie verbunden sind,
2. Akzeptanz des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichtes“,
3. Kritik am Studiendesign der Insulinstudien.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung von zusätzlichen Kosten, die mit der Insulin-Therapie verbunden sind Das IQWiG kritisiert auf Seite 62, dass für die Insulinapplikation Kosten für Einmalnadeln, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten etc. 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 2013 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 (1;2), die eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle notwendig machen. Auch der G-BA führt solche Kosten (Blutzuckerteststreifen) im Beschluss 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 02.05.2013 an.	Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden im Beschluss vom 1. Oktober 2013 die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden 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 und Lanzetten 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, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin vom 23. Januar 2014).
Akzeptanz des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichtes“ Das IQWiG betrachtete die Veränderung des Körpergewichtes unter verschiedenen Diabetes-Therapien als nicht patientenrelevant. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht zutreffend. Nachweislich ist ein hohes Körpergewicht mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, verbunden (3-9). Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann in Abhängigkeit von der gewählten antidiabetischen Therapie mit einer Gewichtszunahme einhergehen (10;11). Therapiebedingte Gewichtszunahmen konnten auf Basis der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz bei folgenden Wirkstoffklassen beobachtet werden: Insuline, Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga, Glitazone (12). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft weist in ihren Leitlinien darauf hin, dass im Rahmen einer antidiabetischen Therapie eine ausgeprägte Gewichtszunahme vermieden werden sollte (12). Das IQWiG verweist in seiner Argumentation auf eine Studie (13), 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 Begleiterkran-	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 Veränderung des Körpergewichts auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kungen 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 (14). Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine vermehrte 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 (15;16) 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 (17). Die Vermeidung einer Gewichtszunahme ist daher als relevant für die behandelten Patienten zu betrachten.	
Kritik am Studiendesign der Insulinstudien Auf der Seite 21 fordert das IQWiG, dass beim Vergleich mit Insulin	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus Metformin + Humaninsulin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin und Insulin allein zur Blutzuckerkontrol-

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine strikten Vorgaben hinsichtlich des Insulintyps, der Insulindosis und des Therapieregimes gemacht werden sollten. Es lehnt die vorgelegte Studie daher ab. Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Insulin für die Therapie aus DPP4-Hemmer plus Insulin +/- Metformin führt zu dem grundsätzlichen Problem, dass die Studiendaten, die von der Zulassungsbehörde gefordert werden, vom 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 (18). Dabei fordert die EMA, dass die Hintergrundtherapien möglichst unverändert beibehalten werden und nur aus Sicherheitsgründen angepasst werden sollen. Dies soll dann vor allem durch eine Reduktion der Insulindosis im Falle von Hypoglykämien passieren. Es soll eine Überlegenheit der neuen Therapie gegenüber Placebo belegt werden. Dies lehnt das IQWiG ab. Die Forderungen des IQWiG lassen sich nicht mit den Vorgaben der Zulassungsbehörde in Deckung bringen. Alternativ könnte hier eine signifikante zusätzliche HbA1c Senkung durch die DPP4-Hemmer ohne Erhöhung des Hypoglykämierisikos als Zusatznutzen herangezogen werden.	le nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u> In dieser Studie CV181057 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) statt. 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

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphase und damit die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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 ausge-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	richtet 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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin. <u>Studie D16080C00007</u>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Braun B. Fachinformation Insulin B. Braun Basal 40 I.E./ml. 2007.

(2) Novo N. Fachinformation Actraphane. 2012.

(3) 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.

(4) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.

(5) 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.

(6) 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.

(7) 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.

(8) 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.

(9) 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.

(10) Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. Metabolism: Clinical and Experimental 2006;55(5 Suppl 1):S20-S27.

(11) 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.

(12) 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.

(13) 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.

(14) Jornayvaz FR. Weight and mortality in adults with diabetes. JAMA 2012 Nov 28;308(20):2080-1.

(15) 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.

(16) 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.

(17) Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 21:5-9.

(18) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus . Stand: 2012 May 14; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf (abgerufen am 25. Jun 2013).

5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin (Onglyza®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Am 1. Juli 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Saxagliptin (Onglyza®) von Bristol-Myers Squibb GmbH CO. KG & Astra Zeneca GmbH (i) in der zweifachen Kombination mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (ggf. plus Metformin) und (ii) in dreifacher Kombination zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoff zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu (i) Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) für die Kombination mit Metformin, (ii) Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin für die Kombination mit Sulfonylharnstoff, (iii) Humaninsulin plus Metformin (nur mit Humaninsulin, wenn Metformin unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) für die Kombination mit Insulin (plus ggf. Metformin) sowie (iv) Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam) für die Trippelkombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für alle Kombinationen im eingereichten Dossier keine relevanten direkt vergleichenden Studien vorgelegt wurden bzw. die durchgeführten indirekten Vergleiche ungeeignet sind und somit sich kein Beleg für einen	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. (1) Für den Vergleich von Saxagliptin plus Metformin wird auf die bereits vorliegende Bewertung der fixen Kombination verwiesen. Laut IQWiG ergeben sich aus den jetzt vorgelegten Daten keine neuen Aspekte, weshalb im Grundsatz auf die Bewertung der Fixkombination verwiesen wird. (2) Für die Kombination mit Sulfonylharnstoff wird ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einer plazebokontrollierten Saxagliptin-Studie (CV181040) durchgeführt. Die in diesen Vergleich eingehenden fünf Komparatorstudien (Shank 1995, Birkeland 1994, Tovi 1998, Nathan 1999 und Turner 1998) sowie die plazebokontrollierte Saxagliptin-Studie weisen laut IQWiG unterschiedliche Mängel auf (ungeeignete Populationen, keine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegen Metformin, zu kurze Studiendauer, inhaltlich nicht vergleichbare Brückenkomparatoren), weswegen ihre Verwendbarkeit nicht akzeptiert wird. (3) Für die Kombination Saxagliptin plus Insulin (plus ggf. Metformin) lagen zwei direkt vergleichende Studien vor (CV181057 & D1680C00007), die laut IQWiG ungeeignet sind, da die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war und somit zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Phase für die Interventions- und Kontrollgruppen beider Studien keine gleichen Bedingungen mehr gegeben waren. Des Weiteren sah das IQWiG bei der Studie D1680C00007 den Zulassungsstatus von Saxagliptin und die Fragestellung nicht angemessen berücksichtigt (keine Zulassung bei terminaler Niereninsuffizienz sowie Zusatzbehand-	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lung mit OAD). (4) Für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin wird wiederum ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einer plazebokontrollierten Saxagliptin-Studie (D1680L00006) durchgeführt. Die in diesen Vergleich eingehenden drei Komparatorstudien (Calle-Pascuale 1995, Kavapil 2006 und Malone 2003) erachtet das IQWiG aufgrund ungeeigneter Patientenpopulationen, zu kurzer Laufzeit und fehlender bzw. eingeschränkter Optimierung der Insulingabe in der Kontrollgruppe sowie submaximaler Metformindosierung bzw. nicht zulassungskonformer Sulfonylharnstoffanwendung als nicht verwendbar. Den Prinzipien der evidenz-basierten Medizin folgend, muss die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Wenn bei direkt vergleichenden Studien die Zulassungskonformität der Anwendung von Sulfonylharnstoffen in den Vergleichsgruppen und die Optimierung der Insulingabe in den Interventionsgruppen angezweifelt werden, können die Hersteller keinen Ausweg aus diesem für die Bewertung von Antidiabetika in Deutschland geltend gemachten Dilemma finden. Wenn dann noch bei indirekten vergleichen die methodischen Hürden so hoch angesetzt werden, dass diese zwangsläufig scheitern, ist auch dieser potenzielle Ausweg erfolglos. Es stellt sich die Frage nach dem Stellenwert indirekter Vergleiche im Bewertungsverfahren. Wenn methodische Hürden von einem Auftragsinstitut im Rahmen seiner eigenen Methodenhoheit dergestalt aufgestellt werden, dass sie der Intention des Gesetzgebers – nämlich bei fehlender direkter Evidenz den pragmatischen Ausweg über indirekte Vergleiche zu	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
suchen – zuwiderlaufen, führt dies zu einer für Hersteller wie Patienten gleichermaßen unbefriedigenden Situation.	
Hintergrund Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Andreas Fritsche, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen) 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 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 ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.	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.
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.3 Fragestellung A: Kombination Saxagliptin plus Metformin, 2.4 Fragestellung B: Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff, 2.5 Fragestellung C: Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin, 2.6 Fragestellung D: Kombination	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff sowie 2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und 2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Da das IQWiG zur Kombination Saxagliptin plus Metformin (Fragestellung A) auf seinen Bericht A13-14 (Addendum) verweist, greift der vfa im Rahmen vorliegender Stellungnahme auf die Punkte zu seiner Stellungnahme zum Bericht A13-14 zurück und verweist wiederum explizit auf seine entsprechende Stellungnahme vom 08.03.2013. Zu den anderen Fragestellungen bzw. dazugehörigen Kombinationen wird im weiteren Verlauf Stellung genommen. -**Fragestellung B (Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff)** Zusammenfassend wird für die Kombination von Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einer plazebokontrollierten Saxagliptin-Studie (CV181040) durchgeführt. Die in diesen Vergleich eingehenden fünf Komparatorstudien (Shank 1995, Birkeland 1994, Tovi 1998, Nathan 1999 und Turner 1998) sowie die plazebokontrollierte Saxagliptin-Studie weisen unterschiedliche Mängel laut IQWiG auf (ungeeignete Populationen, keine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegen Metformin, zu kurze Studiendauer, inhaltlich nicht vergleichbare Brückenkomparatoren), weswegen ihre Verwendbarkeit nicht akzeptiert wird. Hierzu nimmt der vfa wie folgt Stellung:	Für Patienten, die mit einer oralen Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien (eine Studie auf der Saxagliptin-Seite, fünf Studien auf der Komparator-Seite) sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG moniert, dass die im Rahmen des durchgeführten adjustierten indirekten Vergleichs identifizierte placebokontrollierte Studie CV181040 eine nicht geeignete Patientenpopulation untersucht (keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis von Sulfonylharnstoff der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war). Dies macht das IQWiG auch für die im Rahmen des indirekten Vergleichs als Komparatorstudien eingesetzten Studien (Birkeland 1994, Nathan 1999 und Turner 1998) geltend. Hierzu merkt der vfa an, dass bei fehlender direkter Evidenz im Rahmen von (adjustierten) indirekten Vergleichen aus nachvollziehbaren Gründen mit entsprechenden Abstrichen hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien sowie weiterer methodischer Hürden zu rechnen sein wird. Andernfalls wird die Durchführung (adjustierter) indirekter Vergleiche nicht ohne Weiteres möglich sein. Des Weiteren geht das IQWiG auf nach seiner Auffassung weitere Mängel der oben genannten Studien ein. So moniert es, dass bei der Studie CV181040 und Turner 1998 keine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin vorlag, die relevante Studienphase in der Studie Shank 1995 nur 3 Monate betrug und der Brückenkomparator der Studien Shank 1995 und Birkeland 1994 inhaltlich nicht zu dem der Studie CV181040 vergleichbar war. Nach Auffassung des vfa gilt es an dieser Stelle festzuhalten, dass sich im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs, von dem auch das IQWiG davon ausgeht, dass er unsicherere Ergebnisse als direkte Vergleiche liefern wird, die Möglichkeit strukturidentische Studien einzubeziehen, schon aus der Tatsache heraus, dass die in diesen Ver-	zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. **<u>Studie CV181040</u>** Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie CV181040 erfüllt nicht die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation. In der Studie wurden Patienten mit einer nicht maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung eingeschlossen. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Dies bedeutet nach Auskunft der Zulassungsbehörden ein Ausschöpfen der maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung, auch wenn die maximale Verträglichkeit nicht explizit im Anwendungsgebiet erwähnt ist. In der Studie wurde, nach Einschluss der Patienten, die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert. Dies deutet darauf hin, dass die maximal verträgliche Sulfonylharnstoffdosierung vor Studienbeginn nicht erreicht war. Somit war die Studie nicht geeignet die zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, zu beantworten. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass die Patienten für die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheinen. Somit wurde die Mehrheit der Patien-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gleich einbezogenen Studien unterschiedliche Fragestellungen verfolgen können und eventuell aus unterschiedlichen Zeiten mit entsprechend verschiedenen Standards der Versorgung stammen können, schwindet. Dies gilt umso mehr für die Kritikpunkte zu den Studien für die Komparatorseite in Abschnitt 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool. Ob beispielsweise die fehlende Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin einen direkten Einfluss auf die aus dem adjustierten indirekten Vergleich hergeleiteten Effektschätzer nimmt, bleibt offen, denn es besteht auch keine Evidenz dazu, ob solche Patienten hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle sich anders verhalten bzw. eine andere pathophysiologische Grundannahme hier anzusetzen sei. Auch zur Studiendauer sei hier angemerkt, dass obwohl das IQWiG in Abschnitt 2.8.3.2 Fragestellung / Einschlusskriterien diese mit Verweis auf die geplante Studiendauer von mindestens 24 Wochen kritisiert, da laut IQWiG eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen notwendig sei, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können und dies auch der von der EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus entspräche, sich die Frage nach der Berücksichtigung von Evidenz aus Studien mit kürzerer Dauer (hier ≥ 18 Wochen) durchaus nach Auffassung des vfa für die Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen stellt. Denn eine rigide Umsetzung des Kriteriums der Studiendauer von 24 Wochen würde nämlich zu zwei inakzeptablen Folgen führen, wie	ten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Auf der Komparator-Seite wurden folgende Studien für den indirekten Vergleich herangezogen: **Shank et al., 1995** Bei dieser Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte zweiphasige Studie monozentrische Studie, bei der die eingeschlossenen Patienten mit einer maximal verträglichen Sulfonylharnstoff-Dosis vorbehandelt wurden. In der zweimonatigen Phase I erfolgte eine Umstellung auf eine Glipizidbehandlung. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase II, eine offene Studienphase, betrachtete den Vergleich Insulin versus Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Insulin, war mit drei Monaten aber zu kurz und damit ungeeignet für einen Vergleich mit der sechsmonatigen Studie CV181040. Diese Mindeststudiendauer ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin – Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Zudem ist aus der Publikation nicht zu entnehmen, ob die verwendete Glipiziddosis 20 mg oder 40 mg entsprach. Eine 40 mg Dosierung täglich wäre nicht zulassungskonform. **Birkeland et al., 1994**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sie in der vorliegenden Bewertung des IQWiG eingetreten sind: Erstens wird hierdurch die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs, der per definitionem zumindest nach Auffassung des IQWiG unsicherer als ein direkter Vergleich ist, nicht möglich und zweitens verstößt dies auch gegen die Grundmaximen sowohl der Evidenz-basierten Medizin als auch der Entscheidungstheorie. Dies geschieht aus folgenden Gründen: (i) vorhandene Evidenz – und Studien mit geringerer Laufzeit liefern auch Evidenz für diese Studiendauer (≥ 18 Wochen) – würde verworfen werden, unabhängig davon, ob diese Evidenz geringer belastbar ist oder nicht; (ii) Entscheidungen unter Unsicherheit – und klinische Studien sind immer mit Unsicherheit behaftet – müssen auf der bestverfügbaren Informationslage getroffen werden. Des Weiteren verweist das IQWiG wiederum in Abschnitt 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool bei der Nennung seiner Ausschlussgründe für die Komparatorstudien Shank 1995, Birkeland 1994 und Nathan 1999 auf das Vorliegen von Unklarheit hinsichtlich der eingesetzten Brückenkomparatoren. Es moniert beispielsweise, dass bei Shank 1995 der Brückenkomparator Glipizid konstant in maximaler Dosis eingesetzt wurde und aus den Angaben in der Publikation diesbezüglich unklar blieb, ob die Glipizid-Dosis 20 mg oder 40 mg täglich betrug. Somit entspräche die Art der Sulfonylharnstoff-Behandlung nicht der in der Studie CV181040. Eine Dosierung von 40 mg täglich wäre außerdem nicht zulassungskonform. Hierzu gilt es nach Auffassung des vfa anzumerken, dass Unklarheiten bei guten Willen aufgelöst werden können und selbst bei Dossierungen über 20 mg Glipizid der Anteil der zulassungskonform dosierten Patienten ausfindig ge-	Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene monozentrische Studie, die aus einer dreimonatigen Run-In-Phase und einer zwölfmonatigen Behandlungsphase besteht. Die Patienten waren entweder vobehandelt mit Diät alleine oder mit Glibenclamid (mikronisierte Form) in einer täglichen Dosis von 1,75 – 10,5 mg. Im weiteren Studienverlauf konnte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert werden. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes vorbehandelt. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet. Des Weiteren wurde in der Studie Glibenclamid in mikronisierter Form angewendet. Da unklar ist, ob in der Studie CV181040 ebenfalls diese Darreichungsform verwendet wurde ist der Brückenkomparator (Glibenclamid) für eine Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht geeignet. **Nathan et al., 1999** Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, monozentrische, neunmonatige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
macht werden sollte, bevor die gesamte vorliegende Evidenz unberücksichtigt bleibt. In der Studie Birkeland 1994 moniert das IQWiG wiederum, dass Glibenclamid zwar im Studienverlauf hochtitriert wurde, die maximale Dosis von Glibenclamid betrug dabei 10,5 mg. Im Vergleich dazu hatten über 90 % der Patienten im Brückenkomparatorarm der Studie CV181040 15 mg Glibenclamid erhalten. Aufgrund der Tatsache, dass für die Studie CV181040 unklar ist, ob es sich um eine mikronisierte Form von Glibenclamid handelt, kann die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht abschließend beurteilt werden. Auch hier ist nach Auffassung des vfa das Vorgehen des IQWiG nicht nachvollziehbar, denn eine Klarstellung zur verabreichten Form des Glibenclamids (mikronisiert versus nicht mikronisiert) wäre durchaus im Verlauf der Bewertung möglich gewesen. Aber selbst wenn sich die Klärung dieser Frage nicht eindeutig darstellen ließe, könnte man im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse beide Annahmen (Gliebnclamid mikronisiert versus nicht mikronisiert) hinsichtlich ihres potenziellen Einflusses auf die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich überprüfen und die Ergebnisse dem Entscheidungsträger zur Verfügung stellen. Abschließend bleibt nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass die Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA mit indirekten Vergleichen, dieses methodische Instrument in praxi ad acta legt, da es nur ein einziges Mal unter Idealbedingungen (Gigatrials und geschlossener Loop) im Falle der Ticagrelor-Bewertung im Sinne des IQWiG und des G-BA erfolgreich eingesetzt werden konnte. Wenn, und so ist die Intention des Gesetzgebers zumindest aus	**Turner et al., 1998 (UKPDS)** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, sechsjährige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Somit entsprach die Mehrheit der Patienten nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. **Tovi et al., 1998** Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, monozentrische, zwölfmonatige Studie bei der Patienten über 70 Jahre mit Verdacht auf sekundäres Therapieversagen bei Behandlung mit hohen Dosen an Sulfonylharnstoffen (7- 10,5 mg Glibenclamid, 10 – 15 mg Glipizid) eingeschlossen wurden. Angaben wie viele Patienten Glibenclamid oder Glipizid erhalten haben fehlen. Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vor.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Gesetzesbegründung nach Auffassung des vfa zu interpretieren, indirekte Vergleiche dazu dienen sollen, in solchen Situationen, in welchen direkte Vergleiche für die untersuchte Fragestellung nicht vorliegen, einen Ausweg für die Hersteller mittels indirekter Vergleiche zu offerieren, so ist mit der bis dato eingehaltenen Praxis diese Möglichkeit aufgrund von, wie die Erfahrung aus den Bewertungen nach §35a SGB V zeigt, nicht überwindbaren methodischen Hürden dieses Ziel konterkariert und erfolgreich destruiert worden. Dies kann aber weder im Sinne der Gesetzgebung noch der Patienten sein, die bei Nichtvorliegen von Evidenz auf dem höchstmöglichen Evidenzlevel auch ein Anrecht auf Ausführungen zum Zusatznutzen mit Limitation eines verminderten Grades an Aussagesicherheit besitzen. Aus diesem Grund ist auch in der das AMNOG begleitenden AM-NutzenV ein Verweis auf die unterschiedlichen Evidenzstufen enthalten. **-Fragestellung C (Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin)** Zusammenfassen lagen für die Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin zwei direkt vergleichende Studien vor (CV181057 & D1680C00007), die laut IQWiG ungeeignet sind, da die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war und somit zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Phase für die Interventions- und Kontrollgruppen beider Studien keine gleichen Bedingungen mehr gegeben waren. Des Weiteren sah das IQWiG bei der Studie D1680C00007 den Zulassungsstatus von Saxagliptin und die Fragestellung nicht angemessen berücksichtigt (keine Zulassung	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007)) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. <u>Studie CV181057</u> In dieser Studie CV181057 wurden nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzuckerwert mit Insulin oder der Kombination

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei terminaler Niereninsuffizienz sowie Zusatzbehandlung mit OAD). Hinsichtlich der Studienbewertung der Studie CV181057 durch das IQWiG verweist der vfa auf seine Stellungnahme vom 08.03.2013. Zur direkt vergleichenden Studie D1680C00007 merkt das IQWiG an, dass es sich um eine placebokontrollierte Studie mit Patienten mit Niereninsuffizienz (Schweregrade moderat bis Endstadium) handle, die unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung (orale Antidiabetika exklusive Metformin und / oder Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Es fährt nachdem es auf das Studiendesign dieser Studie eingeht fort und moniert, dass es hinsichtlich der therapeutischen Optimierung nicht abschließend klar sei, ob in dieser Phase auch der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes möglich war. Es sei nach IQWiG auch unklar (falls der Wechsel möglich war), nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp durchgeführt wurde und ob der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Da zudem nach Auffassung des IQWiG die Patienten des Interventionsarms zu diesem Zeitpunkt in beiden Studien schon mit Saxagliptin vorbehandelt waren, während die Patienten des Vergleichsarms keine Optimierung ihrer Vorbehandlung erhielten, bestanden zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Phase für die Interventions- und Kontrollgruppen keine gleichen Bedingungen mehr. Insgesamt könnten die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphasen und damit die gesamte Studie D1680C00007 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens laut IQWiG herangezogen werden. Das IQWiG moniert weiter, dass Saxagliptin bei Patienten mit terminaler Nie-	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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
reninsuffizienz nicht zugelassen sei (ca. 23 % der Patienten der Studie hatten eine terminale Niereninsuffizienz) und dass die Patienten teilweise mit OAD (anderen als Metformin) zusätzlich zu Saxagliptin und Insulin behandelt (ca. 27 % der Patienten) wurden, was nicht der Zulassung von Saxagliptin und damit auch nicht der vorliegenden Fragestellung entspräche. Nach Auffassung des vfa ist der Versuch bei Unklarheit zu unternehmen, den geltenden Sachverhalt zu ermitteln, da sonst unter dem Deckmantel der Unklarheit jegliche Evidenz in Zweifel gezogen werden kann. In Praxi umgesetzt hieße dies in vorliegenden Fall, dass zu eruieren gewesen wäre, ob und wenn ja welcher Insulinwechsel in der betrachteten Studie möglich war. Das gleiche gilt für die entsprechenden Patientenschulungen. Da Hersteller beim Einreichen ihrer Dossiers nicht alle nach Auffassung des IQWiG relevanten Unklarheiten antizipieren können, ist das Vorgehen des IQWiG zu hinterfragen, da es nicht wie üblich im Sinne der Evidenz-basierten Medizin darauf ausgerichtet ist, bestverfügbare Evidenz zu identifizieren bzw. in seine Bewertung einzubringen, sondern genau bei auftretenden Unklarheiten einem eher paternalistisch-disziplinarischen Ansatz folgend, wonach nicht nur die Amtsermittlungspflicht beim IQWiG oder beim G-BA nicht bestünde, sondern der Hersteller für jeder Art auftretenden und nicht zu antizipierenden Unklarheiten mit Nichtberücksichtigung der eingereichten Evidenz sanktioniert wird. Dies mag zwar das Verfahren aus Sicht des IQWiG bzw. G-BA vereinfachen, der wissenschaftlich fundierten Analyse der verwertbaren Evidenz ist es aber nicht zuträglich. Hinsichtlich des Zulassungsstatus verweisen wir auf weiter oben geleistete Aussagen, dass solange keine Evidenz für	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 Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden. Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen verzerrenden Ergebniseinfluss von Interventionen aus Populationen vorhanden ist, die nicht primär im Fokus der Fragestellung einbezogen sind, nicht daraus der Schluss gezogen werden kann, dass solche Ergebnisse per se nicht verwertbar sind, sondern diese entsprechend ihrer jeweiligen Belastbarkeit diskutiert werden sollten.	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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulin. <u>Studie D16080C00007</u> In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde. Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin- Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Op-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	timierung vorgenommen wurde. Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist. In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.
-**Fragestellung D (Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff)** Zusammenfassen wird für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einer plazebokontrollierten Saxagliptin-Studie (D1680L00006) durchgeführt. Die in diesen Vergleich eingehenden drei Komparatorstudien (Calle-Pascuale 1995, Kavapil 2006 und Malone 2003) erachtet das IQWiG aufgrund ungeeigneter Patientenpopulationen, zu kurzer Laufzeit und fehlender bzw. eingeschränkter Optimierung der Insulingabe in der Kontrollgruppe sowie submaximaler Metformindosierung bzw. nicht zulas-	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin-Metformin und einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung behandelt werden, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dies wird wie folgt begründet: Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharma-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sungskonformer Sulfonylharnstoffanwendung als nicht verwendbar. Die Stellungnahmepunkte des vfa wurden bereits an anderer Stelle abgehandelt und wiederholen sich, deswegen wird hier auf die Punkte im Rahmen vorliegender Stelungnaghme zur Fragestellung Fragestellung B (Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff) sowie auf die Stellungnahme des vfa zur Kombination Saxagliptin plus Metformin im alten (08.03.2013) sowie im neuen Anwendungsgebiet (22.07.2013) verwiesen.	zeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie D1680L00006 erfüllt die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation und des Studiendesigns. In der Studie wurde die Dreifachkombinations- therapie aus Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff mit der Zweifachkombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff (plus Placebo) verglichen. Unklar bleibt allerdings wie groß der Anteil der Patienten ist, der mit Metformin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (extended release) behandelt wurde. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (Calle-Pascuale 1995; Kavapil 2006, Malone 2003) untersuchten nicht die für die vorliegende Fragestellung geeignete Patientenpopulation. Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist, „… wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [hat]“. In keiner der Studien wurden Patienten eingeschlossen, die die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs erhalten haben. Teilweise war die eingesetzte Metformindosis submaximal (850 mg in Calle-Pascuale 1995) oder der eingesetzte Sulfonylharnstoff wurde während des Studienverlaufes noch hochtitriert (Kavapil 2006, Malone 2003). Da die Anwendung der Kombination von Saxagliptin, Metformin und eines Sulfonylharnstoffes gemäß Zulassung die Ausschöpfung der verträglichen Metformin und Sulfonylharnstoff-Dosen voraussetzt, ist davon auszugehen, dass mindestens die zuvor gegebene Dosis auch als maximal verträgliche Dosis anzusehen ist. Sofern während der Studie die Dosis des Sulfonylharnstoffs weiter hochtitriert werden konnte, ist die Anwendungsvoraussetzung für die Kombination Saxagliptin plus Met-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin plus Sulfonylharnstoff, dass trotz maximal verträglicher Dosis des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, nicht erfüllt. Zudem fehlen Angaben zu den eingesetzten Sulfonylharnstoffen. Patienten, bei denen eine verträgliche Dosis von Metformin und des Sulfonylharnstoffs noch nicht voll ausgeschöpft worden ist, befinden sich möglicherweise in einem früheren Krankheitsstadium als die Patienten, die trotz maximal verträglicher Dosen dieser Wirkstoffe eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen. Zudem wurde in den Studien eine Optimierung der Insulintherapie nicht oder nur eingeschränkt ermöglicht. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie angepasst. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten lassen die Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Darüber hinaus war die Studiendauer mit jeweils < 24 Wochen zu kurz. Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin-Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen Laut IQWiG stellt der Hersteller die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausführlich und für Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) nachvollziehbar dar. Für Insulin sollen laut Hersteller zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten berücksichtig werden. Dem folgt das IQWiG nicht, da die Fach- und Gebrauchsinformation diese bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht. Nach Auffassung des vfa sollte hier zur Versorgungsrealität Bezug genommen werden. Aus der Versorgungsforschung sowie aus der gängigen Praxis ist hinlänglich bekannt, dass Insulinpflichtige ihren Blutzucker oft kontrollieren, so dass das Vorgehen des Herstellers durchaus nachvollziehbar wirkt.	Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden im Beschluss vom 1. Oktober 2013 die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Ge-brauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendi-gen 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 und Lanzetten werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzucker-teststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin be-handelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entspre-chenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Pa-ckung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufs-preisebene ausgewiesen. Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der An-wendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweck-mäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der not-wendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arz-neimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin vom 23. Januar 2014).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Keine Literatur

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoffe Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2013
von 13.47 Uhr bis 17.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD SHARP & DOHME GmbH:

Herr Dr. Dr. Löbner
Herr Dr. Dr. Krobot
Herr Dr. Lang
Herr Dr. Michailov

Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Dr. Pahor
Herr Dr. Runge
Frau Wilkens

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

Herr Pfeil
Frau Dr. Palm

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

Herr Dr. Pfannkuche
Frau Dr. Schreeb
Herr Dr. Mehlburger

Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Prof. Dr. Brendel

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau Dr. Eichele
Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Dworak
Herr Dr. Kress

Angemeldete Teilnehmer der Firma UCB Pharma GmbH:

Herr Dr. Randerath
Frau Peters

Angemeldete Teilnehmer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Dr. Wille
Herr Prof. Niebling

Angemeldete Teilnehmer der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Matthaei
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer der AG Pharmakoepidemiologie:

Herr Dr. Andersohn

Angemeldeter Teilnehmer der Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum:

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer des Diabeteszentrum Bad Lauterberg:

Herr Prof. Dr. Nauck

Angemeldeter Teilnehmer als Arzt für Allgemeinmedizin:

Herr Defér

Angemeldete Teilnehmer des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.47 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich zu der heutigen Anhörung. Das ist TOP 4.1.3 der heutigen Sitzung des Unterausschusses. Das Thema ist die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, verschiedene Gliptine als Monotherapie und in Kombination mit Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2.

Ich bitte um Nachsicht, wenn wir die Sitzordnung so gewählt haben. Wer in der zweiten Reihe sitzt, möge sich nicht zurückgesetzt fühlen. Wir haben gewisse Probleme mit den Raumkapazitäten. Insofern kann ich Ihnen nur sagen: Fühlen Sie sich alle als in der ersten Reihe sitzend. Sie sind hier besser aufgehoben als bei ARD und ZDF.

Nochmals: Ich heiße Sie herzlich willkommen. Für die, die mich nicht kennen: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Ich bin von Haus aus Rechtsanwalt. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA. Ich vertrete Herrn Hecken, der sich im Urlaub befindet. Sie müssen mit mir vorliebnehmen und in Kauf nehmen, dass ich die Sitzung für ihn leite, was ich nach bestem Wissen und Gewissen tun werde.

Ich möchte zu Beginn der Anhörung, bevor wir in die Einzelheiten einsteigen, zwei, drei grundlegende Bemerkungen machen. Seien Sie versichert, wir haben es rechtlich geprüft: Es ist zulässig, dass wir Sie, obwohl verschiedene Wirkstoffe zur Anhörung stehen, zu einem gemeinsamen Termin laden konnten und durften; denn die Themen- und Interessengebiete sind identisch. Wir wollen auf der anderen Seite sicherstellen, dass jeder pharmazeutische Unternehmer seinen Wirkstoff eindeutig und ausreichend vertreten kann. Deswegen haben wir vom Sitzungsablauf her vorgesehen, dass wir die verschiedenen Wirkstoffe nacheinander aufrufen, beginnend mit Sitagliptin, anschließend Vildagliptin und zuletzt Saxagliptin mit den entsprechenden Unterteilungen. Wir werden ein großes gemeinsames Protokoll erstellen. Wir werden die drei Wirkstoffe hintereinander aufrufen und jedem pharmazeutischen Unternehmen die Gelegenheit geben, grundlegend dazu Stellung zu nehmen. Wir würden deshalb nach den einzelnen Themengebieten einen Break vorsehen, nach dem ersten großen Thema, Sitagliptin, sogar eine Pause machen, je nachdem, wie viel Zeit wir brauchen. Meine dritte Bitte wäre nur, damit wir das für das Protokoll richtig machen, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, deutlich sagen, wer Sie sind und welche Institution Sie vertreten.

Die zweite Bemerkung ist auch für dieses Protokoll wichtig. Wir haben zu Anfang diskutiert, wer heute anwesend sein darf. Klar ist: die pharmazeutischen Unternehmer, die auch Wettbewerber sind. Wir halten die Anhörungsregeln ein. Es ist nur so, dass teilweise lediglich partiell zu einzelnen Themenkreisen Stellung genommen wurde. Deswegen hat der Ausschuss ganz formell zu Beginn der Sitzung entschieden, dass alle diejenigen, die Stellung genommen haben, hier heute in der kompletten Sitzung anwesend sein dürfen, damit nicht irgendwelche Irritationen entstehen. Selbst wenn ein Sachverständiger nur zu einem Teilgebiet Stellung genommen hat, ist er trotzdem berechtigt, in der gesamten Sitzung auch zu anderen Themen Stellung zu nehmen.

Unbenommen ist – drittens –, dass pharmazeutische Unternehmen, die zum zweiten oder dritten Themenkreis geladen sind, sich selbstverständlich auch vorher äußern dürfen. Deswegen haben wir vorgesehen, ein großes Protokoll zu machen, das sowieso veröffentlicht

wird, damit jede Bemerkung, jeder Hinweis, jede Anregung berücksichtigt wird und nichts untergeht.

Ich würde ansonsten jetzt gerne den Versuch machen, die Teilnehmer zu nennen. Ich gehe meiner Liste nach vor, ohne Ansehen von Person und Name. Sehen Sie in der Reihenfolge der Nennung von Unternehmen keinen Rang.

Es sind erschienen: Herr Dr. Dr. Löbner, Herr Dr. Dr. Krobot, Herr Dr. Lang und Herr Dr. Michailov von MSD Sharp & Dohme, Frau Dr. Pahor, Herr Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca, Herr Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb, Herr Dr. Pfannkuche, Frau Dr. Schreeb und Herr Dr. Mehlburger von Boehringer Ingelheim, Frau Beck und Herr Professor Dr. Brendel von Lilly Deutschland, Frau Dr. Eichele, Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Dworak und Herr Dr. Kress von Novartis, Herr Dr. Randerath und Frau Peters von UCB Pharma, Herr Dr. Wille und Herr Professor Niebling von der AkdÄ, Herr Professor Dr. Matthaei und Herr Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Dr. Andersohn von der Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie, Herr Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes, Herr Defér als Arzt für Allgemeinmedizin sowie Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Jetzt müsste ich alle genannt haben. Ist jemand unter Ihnen, den ich nicht genannt habe? – Das ist nicht der Fall.

Dann könnten wir in die Sitzung einsteigen, die sicherlich längere Zeit dauern wird. Ich rufe den ersten Wirkstoff auf:

Sitagliptin

Ich rege an, in einer Stufenfolge alle Themen aufzugreifen, die sich in diesem Zusammenhang ergeben. Ihnen ist die jeweilige IQWiG-Bewertung bekannt, die ich in Anbetracht der Themenvielfalt nicht wiederhole. Ich gehe davon aus, dass wir im Verlauf der ganzen Diskussion – das sind Punkte, die bei verschiedenen Wirkstoffen öfter auftauchen – immer wieder mit Themen wie der Bedeutung der schweren kardiovaskulären Ereignisse, Hypoglykämien, Zusatznutzen auch für Fixkombinationen, Niereninsuffizienz, Gewichtszunahme konfrontiert werden – ich nenne nicht alle Themen –, die Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen schon ausgeführt haben. Meine Bitte wäre nur, dass Sie die schriftlichen Stellungnahmen nicht wiederholen, zumindest nicht von A bis Z und nicht wörtlich daraus vorlesen, sondern dass Sie sich, wenn es eben geht, im Grunde auf die wesentlichen Punkte konzentrieren.

Wir starten mit MSD Sharp & Dohme. Wer möchte beginnen?

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte die Gelegenheit nutzen, mich und meine Kollegen vorzustellen. Mein Name ist Thomas Lang, ich bin der Leiter des Bereichs Market Access bei MSD.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Christian Löbner, Medizinischer Direktor MSD Deutschland. Guten Tag!

Herr Dr. Michailov (MSD): Guten Tag! Mein Name ist Galin Michailov. Ich bin Manager Outcomes Research bei MSD Deutschland.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Karl Krobot, Leiter Outcomes Research bei MSD.

Herr Dr. Lang (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf die Gelegenheit zu Beginn nutzen, einige Bemerkungen und Anmerkungen zu machen, die uns heute Nachmittag für die Anhörung wichtig sind. Wir sind heute hier, weil wir alle hier im Raum ebenso wie die Versichertengemeinschaft und die Gesellschaft wissen möchten, welchen Zusatznutzen die Behandlung mit Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin für Patienten beinhaltet.

Wir stellen uns dieser Bewertung, weil wir vom Zusatznutzen von Sitagliptin überzeugt sind. Wir freuen uns, dass das IQWiG den in unserem Dossier dargelegten Zusatznutzen von Sitagliptin im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin bestätigt hat. Es bescheinigt unserem Produkt einen Zusatznutzen, der auf deutlichen Vorteilen gegenüber der Vergleichstherapie beruht, auch hinsichtlich der gefürchteten medikamentösen Unterzuckerungen, die eine Diabetes-Behandlung mit sich bringen kann.

Was heißt das für einen Patienten mit Diabetes? Er kann ein selbstbestimmtes Leben führen, ohne Sorge haben zu müssen, dass seinem Gehirn der Treibstoff ausgeht. Dabei geht es nicht nur um subjektives Wohlbefinden, dabei geht es auch um Gefahren für sich selbst und für andere. Stellen Sie sich einmal einen Dachdecker vor, der das Gleichgewicht verliert, oder einen Busfahrer, der einen Unfall verursachen könnte. Wenn man sich das vor Augen hält, freuen wir uns, dass wir mit Sitagliptin einen wichtigen Therapiefortschritt in einer großen Volkskrankheit geleistet haben.

Für die Anhörung heute Nachmittag sind uns drei Punkte besonders wichtig: Erstens der Zusatznutzen für die Fixkombination. Gerne haben wir die Anregungen des IQWiG aufgegriffen, zusätzliche Analysen einzureichen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien zur freien Kombination von Sitagliptin und Metformin auf die fixe Kombination darzulegen. Wir haben die Daten in der gewünschten Form ausgewertet. Sie finden dies in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Zweitens die Zusammenführung der Ergebnisse der beiden Studien im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin. Für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin haben wir zwei Studien vorgelegt. Diese wurden getrennt bewertet. Es handelt sich dabei um Studien, die der gleichen Fragestellung nachgehen. Es ist uns daher wichtig, dass die Ergebnisse zusammengeführt werden, um eine größtmögliche Ergebnissicherheit, die auch Grundlage Ihrer Bewertung ist, zu erzielen. Wir haben dies in unserem Dossier getan und in unserer schriftlichen Stellungnahme erläutert. In der Zusammenschau ergibt sich in dieser Indikation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet.

Drittens. Weil die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich dieser erhebliche Zusatznutzen auch für die Monotherapie.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, die von mir erläuterten drei Punkte sind uns heute besonders wichtig. Wir werden im Verlauf der Anhörung weiter darauf eingehen. Ich möchte sie deshalb abschließend zusammenfassen.

Erstens. Gerne sind wir der Anregung des IQWiG gefolgt und haben zusätzliche Analysen vorgelegt, die auch für die Fixkombination von Sitagliptin und Metformin einen erheblichen Zusatznutzen belegen.

Zweitens. Wir haben unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können so einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Metformin belegen.

Drittens. Da die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich daraus gleichermaßen ein erheblicher Zusatznutzen für die Monotherapie.

Ich danke Ihnen sehr für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für den Einstieg. – Gibt es zu den von Ihnen genannten Themen Fragen, Bemerkungen, Anregungen? – Herr Kaiser, aus Ihrer Sicht? – Kein Thema. – Bitte, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte gern die Position der AkdÄ zur Einschätzung des IQWiG für das Monopräparat Sitagliptin kurz darstellen, und zwar zunächst die Kombination mit Metformin im Vergleich zum Glimepirid. Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu dem Schluss, dass die Titration der Glimepiriddosierung letzten Endes keinen wesentlichen Einfluss auf die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie hat. Das ist ein Punkt, den wir etwas anders einschätzen. Wir sehen durchaus, dass die HbA1c-Werte unter Glimepirid anders sind als unter der Kombination mit Sitagliptin, also im gesamten Verlauf der Studie niedriger liegen. Es gibt noch andere Kriterien, die darauf hinweisen, dass die Blutzuckereinstellung unter der Kombination Sitagliptin mit Metformin und Glimepirid mit Metformin nicht gleich war. Wir haben keine Daten darüber, wann die Hypoglykämien auftraten. Es geht insbesondere um die Hypoglykämien, die symptomatisch, aber nicht schwer waren, aufgrund derer ein geringer Zusatznutzen konstatiert wurde. Wir halten die Daten dafür für nicht ausreichend. Wir halten das für eine Interpretation.

Ähnliche Befunde gab es auch bei der Bewertung von Linagliptin und Saxagliptin, wo es im Grunde nur graduell deutlicher war. Das wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung so beurteilt, dass es durch die Titration mit den Sulfonylharnstoffen keine vergleichbaren Therapieführungen waren und sich die Strategie, die man bei der Glimepiridtitrierung hat, und der Substanzvergleich vermischen. Dieser Schlussfolgerung der IQWiG-Dossierbewertung würden wir nicht folgen.

Das Gleiche gilt in ähnlicher Weise auch für Vergleiche zu Glipizid. Bei dem Vergleich zu Glipizid wurde in einer Studie als wesentlicher Punkt eine Senkung der Mortalität gefunden, die vom IQWiG so bestätigt worden ist. Wir weisen darauf hin, dass es sich um relativ kleine Fallzahlen handelt. In einer Studie ging es um acht versus einen Todesfall. Wir weisen darauf hin, dass die Autoren der Studie selber im Grunde genommen keinen Zusammenhang mit der jeweiligen Medikation hergestellt haben. Es handelt sich um Todesfälle, die überwiegend in der zweiten Hälfte der Studie aufgetreten sind, als nur noch die Hälfte der Patienten an der Studie teilgenommen haben. Es waren Todesfälle, die dreimal auf kardiovaskuläre Ereignisse, dreimal auf Tumorerkrankungen, einmal auf eine Sepsiserkrankung und einmal auf Suizid zurückzuführen waren. Somit kann man einen Kausalzusammenhang mit der Medikation Sitagliptin versus Glipizid in den Augen der AkdÄ nur schwer herstellen. Das entspricht im Grunde auch der Einschätzung der Autoren dieser Arbeit. – Das zunächst zu diesem Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Lang, will sich jemand von Ihnen dazu äußern?

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es war ein ganzer Strauß von Fragen. Ich versuche, den Strauß der Reihe nach zu adressieren. Das eine war die Frage nach den HbA1c-Verläufen in der Studie P803 gegen Glimepirid. Wir sind auch der Meinung, dass diese HbA1c-Verläufe sehr

ähnlich waren. Wir haben aber dennoch noch zwei Analysen vorgelegt, eine adjustierte Analyse und eine unadjustierte Analyse. Wofür wurde adjustiert? Über den HbA1c-Wert jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf der Studie. Man kann konkludieren, dass sowohl die adjustierte als auch die unadjustierte Analyse sehr vergleichbare Ergebnisse zeitigen. Das bestätigt nochmals, wie klein die HbA1c-Unterschiede im Zeitverlauf dieser Studie waren.

Der zweite Punkt. Zum Zeitverlauf der Ereignisse möchte ich darauf hinweisen, dass in unseren Studien die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse und auch die Todesfälle sehr gleichmäßig – man kann geradezu sagen: homogen – über den Zeitrahmen der jeweiligen Studien verteilt waren, diese Fragestellung also gar nicht auftritt.

Zur Gesamtsterblichkeit – das war, glaube ich, Ihr dritter Punkt – möchte ich gerne ausführen: Ja, wir sehen in einer Studie, Protokoll 024, gegen Glipizid weniger Todesfälle unter Sitagliptin. Wenn man die zweite Studie, Protokoll 803, gegen Glimepirid im gleichen Indikationsgebiet – in Kombination mit Metformin – hinzuzählt, hat man insgesamt bei dieser Patientengruppe einen versus neun Todesfälle. Das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent.

Jetzt ist die Fragestellung: Was heißt das? Die Monotherapiedaten in puncto Gesamtsterblichkeit,
also Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, zeigen wieder eine geringere Gesamtsterblichkeit, null versus sieben Fälle, und zwar für Patienten mit keiner bis hin zu moderater Niereninsuffizienz. Wenn man das statistisch testet, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit wiederum 1 Prozent, und zwar zugunsten von Sitagliptin.

Wir haben also die Situation, dass wir in zwei völlig unabhängigen Studienpools, einmal für die Kombinationstherapie mit Metformin und zum anderen für die Monotherapie – nochmals: in komplett getrennten Studienpools – jeweils eine geringere Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff sehen, jeweils mit der Irrtumswahrscheinlichkeit 1 Prozent. Das ist sehr kohärent. Deswegen sind wir vom erheblichen Zusatznutzen unseres Produkts überzeugt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, ich bitte um Nachsicht, ich würde gerne nachfragen. Sie haben die Studien P803 und P024 erwähnt. Ich würde gern bei Herrn Dr. Wille nachfragen. Ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie bei den Hypoglykämien von einem teilweise hohen Verzerrungspotenzial sprechen. Ist das richtig?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es geht mir um die Verzerrung durch das Studienprotokoll, die Titration des Glimepirid bzw. auch des Glipizid. Das betrifft beide Studien, also sowohl die 803 als auch die 024. Da ist eine Titration vorgenommen worden, die relativ streng und strikt und, wenn ich das so formulieren darf, auch relativ forsch war. Dadurch sind andere Verläufe der HbA1c-Werte zustande gekommen. Sie sind gerade als nicht relevant oder nur minimal unterschiedlich dargestellt worden. Immerhin waren die HbA1c-Werte in den ersten Wochen durchaus um 0,15 bis 0,2 Prozentpunkte different. Es gibt noch andere Hinweise, dass das eine Rolle gespielt haben kann. Die Responderraten, was HbA1c-Werte unter 7 Prozent angeht, waren unter dem Glimepirid bzw. Glipizid höher, und das im Zusammenhang damit, dass wir keine Daten über den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien haben. Es geht mir um die Hypoglykämien. Ich weiß, dass es durchaus Daten für die Ereignisse zu kardiovaskulären Endpunkten gibt. Aber zu den Hypoglykämien – darauf bezog sich der Anhalts-

punkt für den Nutzen – liegen keine Daten vor. Wir können dies im Grunde nicht interpretieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich dazu äußern.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Ja, vielen Dank für das Wort. – Herr Wille, ich möchte gern ausführen, wie diese beiden Studien, die Glimepirid-Studie, Protokoll 803, und die Glipizid-Studie, Protokoll 024, in Bezug auf die Findung der Sulfonylharnstoffdosis geplant waren. In der Studie Protokoll 803 war die Dosisfindung im Ermessen des Prüfarztes. Es gab auch kein Nüchternblutglukoseziel. Die Studie Protokoll 024 gegen Glimepirid war eine Doppelblindstudie. Man muss sich vorstellen, der Prüfarzt weiß nicht: Bekommt der Patient vor ihm einen Sulfonylharnstoff oder Sitagliptin? Das heißt, er muss sich herantasten. Für dieses Herantasten gab es einen Algorithmus. Der war so: Wenn der Patient seit der letzten Visite eine Hypoglykämie hatte, dann durfte der Prüfarzt die Glipiziddosis nicht steigern. Wenn der Prüfarzt bei diesem konkreten Patienten der Meinung war, dass der Patient eine Hypoglykämie entwickeln könnte, durfte er die Glipiziddosis auch nicht steigern. Es kommt noch dazu, wenn der Patient in der Selbstmessung in der Woche vor der Visite auch nur einmal einen Nüchternblutglukosewert unter 110 mg/dl hatte, durfte der Prüfarzt auch nicht steigern.

Das heißt zusammengefasst: Beide Studien hatten ein Dosisfindungsregime, das wir als patientenindividuelle Dosisfindung, als patientenindividuell normnah bezeichnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Bei der Studie 803 war immerhin ein HbA1c-Wert von unter 6,5 das übergeordnete Ziel. Bei der Studie P024 war es so, dass die Titration immer dann erfolgen sollte, wenn die Nüchternblutzuckerwerte über 110 mg/dl lagen. Es ist jetzt wirklich die Frage, ob das Therapieführungen sind, die nach derzeitigem Kenntnisstand noch adäquat sind. Diese Therapieführung würde man darunter subsumieren, dass das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellungen darstellt. Sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen Leitlinien und auch in der Nationalen Versorgungs-Leitlinie in Deutschland ist ein solches Therapieziel definitiv nicht mehr als adäquat beschrieben worden. Man muss sich ganz klarmachen, dass diese Studien unter den damaligen Prämissen durchgeführt worden sind, dass Blutzuckerwerte unter 110 mg/dl nüchtern bzw. HbA1c-Werte unter 6,5 angestrebt werden sollen. Das kann man heute einfach nicht mehr als adäquat ansehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu meldet sich Herr Matthaei von der DDG.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Als wissenschaftliche Fachgesellschaft und Mitautor der NVL Typ-2-Diabetes möchte ich gern dazu Stellung beziehen. Herr Wille, es gibt durchaus solche normnahen Therapieziele, bei Patienten, die mit einer kurzen Diabeteslaufzeit ohne schon nachweisbare makrovaskuläre Endpunkte möglichst normnah eingestellt werden sollten. Auf dem Boden der großen Endpunktstudien ist es auch sinnvoll. Wenn Sie sich UKPDS anschauen, sehen Sie, es ist entscheidend, in den ersten Jahren normnahe Werte zu erreichen. Dann sind Sie in der Lage, die Gesamtmortalität zu senken und auch Herzinfarkt zu vermeiden. Von daher noch einmal: Die NVL studieren. Sie wird bald wieder online sein.

Ein weiterer Punkt, um die Zeit in der Sackgasse abzukürzen, in der wir uns gerade befinden. Das Risiko zur Entwicklung von Hypoglykämien ist nicht abhängig vom Baseline-

HbA1c. Auch der Patient mit einem HbA1c von 8,0 kann darunter sterben, so eine Substanz einzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das letzte Thema, das Sie angesprochen haben, ist ein Thema, das den Ausschuss schon mehrmals beschäftigt hat. Insofern bitte ich um Verständnis, dass ich solchen Fragen nachgehe, weil wir es an anderer Stelle schon thematisiert haben.

Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich noch einmal dazu äußern. – Sie müssen es nicht tun. Diskutieren und entscheiden wird ganz am Ende der Unterausschuss. – Okay, gut. Herr Dr. Rodewyk hat sich gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Die Substanzen sind schon etwas länger im Markt. Ich denke, diese Studien sind wahrscheinlich begonnen worden, bevor ACCORD und ADVANCE uns gezeigt haben, dass es vielleicht nicht ganz so toll ist, den Blutzucker so fürchterlich abzusenken.

Ich habe eine Frage. Gibt es in der Studie P024 einen zeitlichen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und irgendwelchen Hypoglykämien, oder gab es bei den Patienten, die gestorben sind, Hypoglykämien, oder waren das solche, die überhaupt keine Hypoglykämien hatten, obwohl sie im Glipizidarm waren?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): In der Studie Protokoll 024 – das ist auch in der Dossierbewertung des IQWiG sehr klar dargestellt – waren die Todesfälle über den gesamten Zeitraum der Studie verteilt. Wir haben das auch im Dossier in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und in der Stellungnahme nochmals illustriert. Da sieht man die Treppchen im gesamten Zeitverlauf, eben nicht in den ersten 18 Wochen der Dosisfindung, sondern über die gesamten zwei Jahre verteilt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage von Herrn Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Die Frage ist: Gab es einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Todesfällen, nicht zeitlich, sondern individuell? Gab es bei den Patienten, die gestorben sind, vorher Hypoglykämien, oder gab es sie gar nicht? Gibt es dazu Daten?

Herr Dr. Lang (MSD): Das müssten wir nachschauen. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle nicht beantworten. Sicherlich werden Patienten im Verlauf eine Hypoglykämie entwickelt haben. Ich glaube, Ihre Frage geht eher dahin, ob ein direkter Zusammenhang mit dem Ereignis war. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle so nicht beantworten. Ich möchte Ihnen auch nichts Falsches sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ja, ich würde das kurz kommentieren wollen.

In der Originalpublikation, dieser Arbeit Fonseca, ist es so, dass die Autoren keinen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und den Prüfmedikationen erwähnen. Deshalb kann man davon ausgehen, dass sie offenbar nicht durch Hypoglykämien verstorben sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So habe ich das in den schriftlichen Unterlagen gelesen. Zum Beispiel kann ein Suizid kaum darauf zurückzuführen sein. Als Nichtmediziner wage ich diese Vermutung. Ich bin aber zurückhaltend. – Herr Professor Niebling, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Ich hätte eine Frage zu den acht Todesfällen, um nähere Informationen zu bekommen. Die Studie ist in 20 Ländern durchgeführt worden. Gibt es Aufschlüsselungen, in welchen Ländern die Todesfälle aufgetreten sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage an MSD, Herr Lang, Herr Krobot, wer möchte antworten? Herr Michailov schaut in die Daten.

Herr Dr. Lang (MSD): Wir haben Auswertungen zu den Ursachen, zur Länderverteilung können wir ad hoc jetzt nichts sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wäre es möglich, das in Kürze nachzuliefern? – Sie können auch sagen: Das geht nicht.

Herr Dr. Lang (MSD): Wir werden nachschauen, ob wir Ihnen das von den Daten her zur Verfügung stellen können. Wenn wir das haben, dann geht das sicherlich, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn, dann wäre meine Bitte, das relativ zügig zu machen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ja, okay.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel hat sich gemeldet.

Frau Bickel: Mir ist nicht ganz klar gewesen, in welchem zeitlichen Verlauf die Hypoglykämien aufgetreten sind. Ich glaube, das hat Herr Professor Wille auch angesprochen. Aber das hatten Sie nicht beantwortet. Sie sind nur auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Mortalität eingegangen. Darüber hinaus würde mich interessieren, wie hoch die durchschnittliche Dosierung des Sulfonylharnstoffs in den beiden Studien Metformin plus Glimepirid und Metformin plus Glipizid jeweils war.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Den zweiten Punkt kann Herr Dr. Michailov aus den Daten heraussuchen.

Zu Ihrer ersten Frage. Die Hypoglykämien traten im gesamten Zeitverlauf auf. Was eben auch wichtig ist: Die Vermeidung der Hypoglykämien durch Sitagliptin war im gesamten Zeitverlauf gleich. Ob wir von der Dosisfindungsphase sprechen, ob wir von der Phase danach sprechen, die Vermeidung der Hypoglykämien war in allen Phasen im Rahmen der Studie gleich, und sie war auch gleich stark. Das war Teil einer vorab definierten Analyse, die wir vor ungefähr sieben Jahren formuliert und definiert haben. Die Vermeidung von Hypoglykämien findet im gesamten Zeitverlauf der beiden Studien, die Sie genannt haben, statt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist das ausreichend beantwortet, Frau Bickel? – Okay. Dann komme ich zu Herrn Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Ich habe immer noch Bauchschmerzen, was die Todesfälle angeht. Es ist vielleicht auch nachvollziehbar, wenn man sich überrascht zeigt, dass man in der maximal 104 Wochen dauernden Studie – die anderen Studien, die Todesfalldaten geliefert haben, waren teilweise kürzer – so enorme Unterschiede in diesem Fall zwischen Sulfonylharnstoffen und Sitagliptin zeigen kann, die sich bei den Todesraten in den Sulfonylharnstoffen, aber auch in anderen Studien nicht in dieser Höhe widerspiegeln. Sie hatten nach meinem Kenntnisstand relativ hohe Todeszahlen.

Zum Zweiten habe ich mich immer schon gewundert – vielleicht können Sie mir das endlich einmal beantworten –, Sie haben bei diesen Todesfällen, die im Prinzip aus den UAWs abgeleitet worden sind, definiert: Todesfälle binnen 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation. Dieser Suizid war 41 Tage nach der letzten Studienmedikation. Das steht in der Publikation. Wieso ist der überhaupt drin? Das ist mir insgesamt sehr unschlüssig, abgesehen davon, dass drei Todesfälle fortgeschrittene Krebserkrankungen waren. Wenn Sulfonylharnstoffe die hervorrufen würde, dann müssten die längst vom Markt sein; das müssten wir mitbekommen haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Die kann ich gern beantworten. In der Tat war ein Suizid 41 Tage nach Studienende bei diesem Patienten. Wir haben ihn im Sinne einer vollen Intention-to-Treat-Analyse dennoch im Dossier beschrieben. Man kann eine Sensitivitätsanalyse machen und diesen einen Todesfall ausschließen. Dann haben wir in dieser einen Studie statt einen versus acht einen versus sieben Todesfälle. Der p-Wert ist immer noch signifikant. Zu der Gesamteinwertung dieser Beobachtung hatte ich vorher schon die Monotherapiedaten in einem komplett neuen, anderen Studienpool erwähnt, was ein Kausalitätskriterium sein kann, nämlich die Kohärenz über verschiedene Patientengruppen und damit Studienpools hinweg. Ich kann noch einmal die Brücke schlagen zur einzigen expliziten Sicherheitsstudie zur kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe aus den 70er-Jahren, der sogenannte UGDP-Studie. In dieser Studie gab es null versus zehn kardiovaskuläre Todesfälle, damals unter Tolbutamid im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde abgebrochen. Seitdem haben wir in der amerikanischen Fachinformation für alle Sulfonylharnstoffe einen Warnhinweis in Bezug auf kardiovaskulären Schaden. Sie können also die Kohärenz auch noch bis hin zu dieser einen expliziten Sicherheitsstudie zur absoluten kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe spannen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Herr Professor Matthaei geäußert.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Vielen Dank. – Ich nehme gern Ihr Erstaunen über die Gefährlichkeit der Sulfonylharnstoffe auf und möchte nicht nur Daten aus den 70er-Jahren, UGDP, präsentieren, die gerade schon genannt worden ist, sondern eine aktuelle Metaanalyse auf dem Boden von 200.000 Patienten ansprechen, die gerade veröffentlicht worden ist. Sie zeigt, dass in der Monotherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 142 Prozent steigt, die kardiovaskuläre Mortalität um 193 Prozent, in der Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 92 Prozent steigt und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Das heißt, wir haben ganz aktuelle Daten, wirklich Evidenzklasse 1a, die das belegen. Es ist eine gefährliche Substanzklasse. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Michailov.

Herr Dr. Michailov (MSD): Vielen Dank, sehr geehrter Herr Vorsitzender. Ich wollte eigentlich nur eine Zahl nachliefern, die Herr Krobot gerade besprochen hat, auch wenn das ein bisschen vom Thema abkommt. Ich wollte die mittlere Dosierung von Glipizid für die Studie P024 nachliefern. Sie lag bei 9,2 mg pro Tag bei einer Maximaldosierung von 20 mg. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich noch zu dem anderen Thema äußern?

Herr Dr. Michailov (MSD): Das kann ich noch heraussuchen. Das habe ich noch nicht gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben sich eben gemeldet. Ich hatte den Eindruck, Sie wollten noch etwas zum Thema Todesfälle sagen.

Herr Dr. Lang (MSD): Nicht zu dem Thema Dosis, sondern einfach als Antwort auf die Frage von Herrn Ermisch. Ich finde die Frage sehr wichtig; denn das ist ein zentraler Aspekt nicht nur in unserem Dossier, sondern in der Stellungnahme und auch insgesamt, wenn es um den Zusatznutzen geht. Ich möchte gern das aufgreifen, was Herr Krobot schon dargestellt hat. Er hat es eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent genannt. Man kann es auch andersherum sehen: Mit einer Sicherheit von 99 Prozent können wir davon ausgehen, dass die Daten gerade nicht auf Zufall beruhen, sondern so sind, wie die Ergebnisse waren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte zu zwei, drei Dingen etwas sagen, die zuletzt diskutiert worden sind. Natürlich gibt es bei graduellen Unterschieden immer die Diskussion, wo man die Grenze zieht. Insofern kann ich die Grundsatzdiskussion verstehen. Sie können sich vorstellen, dass wir das natürlich in der Bewertungsgruppe auch diskutiert haben. Man kann das vielleicht an dem Beispiel p-Wert 0,049 oder 0,051 ganz gut deutlich machen. Sie werden irgendwann sagen, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt, und irgendwann, dass es diesen statistisch signifikanten Unterschied nicht gibt, obwohl es nur graduelle Unterschiede in der Ereignisrate gibt. Das kann an einem einzigen Ereignis liegen.

Uns hat bei den Sitagliptin-Studien das zu der Einstellung bewogen, dass wir insgesamt einen nicht sehr stark ausgeprägten, aber doch geringeren Unterschied in den HbA1c-Werten gesehen haben im Zusammenhang mit den Vorgaben, die eben nicht so streng waren wie in den anderen Studien. Man kann im Gegensatz zu anderen Bewertungen nicht grundsätzlich keine Aussagen treffen. Das ist der Hintergrund, warum wir das gesagt haben.

Ich denke, es ist trotzdem zu bemängeln, dass die Firma MSD jetzt auch in den Stellungnahmen keine zeitlichen Verläufe für die Hypoglykämien vorgelegt hat. Das haben wir im Dossier auch bemängelt. Hier gibt es Beispiele aus anderen Bewertungen, aus anderen Stellungnahmen dazu, die veröffentlicht sind. Da kann man einfach Balkandiagramme erstellen, sodass man einen besseren Einblick in das Entstehen von Hypoglykämien hat. Es wäre schon wünschenswert gewesen, das zu bekommen, weil der Bundesausschuss am Ende die Entscheidung trifft und es sinnvoll wäre, wenn alle Hersteller die Daten vorlegen würden, die sie dazu haben, im Zweifelsfall dazu auch generieren.

Zu der Mortalität. Herr Krobot, Sie haben gesagt, es gibt eine Konsistenz über Bewertungen. Die Konsistenz erstreckt sich allerdings nur über Glipizid-Vergleichsstudien; das muss man ganz klar sehen. Ob das daran liegt, dass Glipizid als Komparator verwendet wurde, oder das ausgerechnet die Studien waren, die ein wenig länger gedauert haben, ist letztlich spekulativ. Die von Ihnen angegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent bezieht sich aber eben nicht auf einen Vergleich zur eigentlich zweckmäßigen Vergleichstherapie von Glimepirid und Glibenclamid. Wenn Sie diese Studien anschauen, stellen Sie eine Wirkungswahrscheinlich von 100 Prozent fest, $p > 0{,}999$. Da ist das Konfidenzintervall so breit, weil Sie in diesen Studien überhaupt kein Ereignis haben. Die Konsistenz bezieht sich allein auf einen Vergleich zu Glipizid. Ob Sie da wieder eine Konsistenz zu der alten Tolbutamid-Studie herstellen, bleibt Ihnen überlassen. Das Tolbutamid ist nicht mehr auf dem Markt.

Das nur zur Klarstellung. Es ist keine Konsistenz über Sulfonylharnstoffe, sondern es ist eine Konsistenz zu Glipizid. Eine fehlende Heterogenität in der Metaanalyse können Sie aufgrund der fehlenden Ereignisse nicht mehr interpretieren. Sie können nicht von einer Homogenität sprechen, sondern nur davon, dass Sie keine Heterogenität zwischen den Sulfonylharnstoffen nachweisen können.

Die Sicherheit Metaanalyse Monotherapie, die gerade am Rande anklang: Jetzt kann man entweder sagen: Die Sulfonylharnstoffe sind unsicher, oder: Der G-BA hat alles richtig gemacht, dass er Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Bereich bestimmt hat. Denn in den Nicht-Sulfonylharnstoffen in der Monotherapie ist natürlich wesentlich Metformin enthalten. Da weiß man um den kardioprotektiven Effekt und auch um die Reduktion der Gesamtsterblichkeit. Nicht umsonst ist das die vorrangige Therapie. Daraus eine Unsicherheit von Sulfonylharnstoffen abzuleiten, muss man sich fragen. Gleiches könnte man möglicherweise in einem Vergleich von Gliptinen gegenüber Metformin sehen, weil Metformin eben einen Vorteil bezüglich dieser Parameter hat. Dazu fehlen aber die entsprechenden Studien.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang, will sich von Ihnen jemand dazu äußern? – Ich habe Herrn Krobot etwas zucken sehen. – Niemand ist gezwungen, sich zu äußern; denn es ist eine Anhörung. Wir hören Sie an, und Sie haben sich angehört, was Herr Kaiser gesagt hat.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Die Anmerkungen in Bezug auf Glipizid und Mortalität sind richtig, wie Sie es beschrieben haben. Aber es gilt auch das, was Herr Professor Matthaei gerade insgesamt zur Sicherheitslage der Sulfonylharnstoffe gesagt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die erste Bemerkung von Herrn Kaiser bezog sich auf Auswertungen, die Sie nicht gemacht haben. Mich würde interessieren, aus welchem Grund Sie die nicht gemacht haben.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Das liefern wir auch nach, wie wir zum Beispiel auch die Verteilung der Todesfälle auf die Länder innerhalb von circa drei Tagen gern nachliefern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre prima, okay, gut. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Es gibt einige Inkonsistenzen, zu denen ich beim IQWiG nachfragen möchte, wie man das erklären könnte. Wenn es stimmt, dass die Sulfonylharnstoffe die kar-

diovaskuläre Mortalität erhöhten, dann müsste sich das irgendwo in den kardiovaskulären Endpunkten in den Studien zeigen. Dort haben wir keine Unterschiede gesehen.

Dann finde ich sehr auffällig, dass dieser Effekt in Ihren Auswertungen nur Männer betrifft. Für mich ist auch wenig plausibel: Warum soll das ausgerechnet nur Männer betreffen? Insgesamt – das haben die Vorredner schon gesagt – sind die Fallzahlen sehr klein. Somit würden wir in unserer üblichen Herangehensweise sagen: Die Studie war von ihrer Fallzahl und ihrer Dauer her überhaupt nicht gepowert, um auf den Unterschied Mortalität überhaupt aufsetzen zu können. Auch die Zulassungsbehörden in beiden Beurteilungsberichten, sowohl der FDA als auch der EMA, wird die Mortalität in der Studie P063 in keiner Weise weiter kritisch diskutiert, sondern es wird einfach nur so dargestellt.

Schließlich ist mir noch aufgefallen, dass die Zahlen unterschiedlich sind. Dazu haben wir hier noch gar nichts gehört. In der Monotherapie findet man beim IQWiG vier Todesfälle in der Studie P063, bei Ihnen sind es fünf. Das IQWiG sagt, die Zuordnung stimmte nicht. Sie sagen, sie stimmten offensichtlich doch. Durch diesen einen Todesfall ergibt sich auf einmal eine Signifikanz. All das erscheint mir wenig plausibel.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir sollen hier keine Bewertung machen, die im Unterausschuss stattzufinden hat. Meine Anregung wäre, Herr Kaiser, dass Sie ein Stück darauf antworten würden. Aber dann würde ich die Frage gern an MSD weitergeben. Denn da ist die Erklärung zu suchen. Aber Differenzen sollte man schon aufklären. Herr Kaiser, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kaiser: Dann gehe ich nur auf den letzten Punkt ein, Frau Schwabe, der in der Stellungnahme von MSD noch einmal adressiert worden ist. Der Unterausschuss hat in der abschließenden Nutzenbewertung letztendlich festzulegen, inwiefern er das einfließen lässt. MSD stellt fest, dass in dem uns vorliegenden Studienbericht ein Fehler vorlag, nämlich dass in dem Studienbericht eine Patientin fälschlicherweise einer bestimmten Gruppe zugeordnet worden sei. Daraus ergibt sich, dass dieser Todesfall nicht in der einen Gruppe war, sondern in der anderen Gruppe, abhängig von der Niereninsuffizienz. Das heißt, in der Stellungnahme – wenn ich Sie richtig verstehe; Sie können das noch korrigieren, wenn ich es falsch verstanden habe – sagen Sie: Unsere Auswertung in der Dossierbewertung beruhte an dieser Stelle auf falschen Informationen in dem Studienbericht, weil der Studienbericht an dieser Stelle fehlerhaft war. – Sie haben diesen Punkt geklärt und sagen deswegen: Nein, diese Patientin gehörte doch in die Gruppe, die eigentlich auszuwerten war, und deswegen sind es fünf und nicht vier Todesfälle.

Daraus erklärt sich die Diskrepanz. Wir haben keine andere Auswertung an dieser Stelle gemacht, sondern wir haben eine anders vorliegende Datengrundlage gehabt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das müsste MSD bestätigen können. – Mich würde das Thema Differenzierung zwischen Männern und Frauen interessieren; das war die zweite Frage von Frau Schwabe. Das hat das IQWiG festgestellt. Wie belastbar ist das? Insofern gebe ich die an Herrn Kaiser gerichtete Frage an Sie weiter.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Ich gehe gern auf alle Ihre Fragen ein. Vielleicht zunächst zur Studie P063, die Frage nach null versus vier bzw. null versus fünf Todesfällen. Die Klassifizierung des Patienten in das jeweilige Nierenstratum – wir sprechen hier von moderat oder schwer niereninsuffizient – erfolgte vor Randomisierung – vor Randomisierung! – auf der

Grundlage von Messwerten, Nierenfunktionsparametern, die der Patient liefert. Dann wird stratifiziert randomisiert.

Die Konfusion entstand dadurch, dass in der medizinischen Epikrise zu diesem Todesfall im Studienbericht die falsche Angabe war: schwere Niereninsuffizienz. Wir haben das aber anhand der Originaldaten des Patienten verifiziert. Dieser Patient war moderat niereninsuffizient. Das war ganz klar. Er hat übrigens von Anfang an 50 mg Sitagliptin erhalten. Das hätte er nicht bekommen dürfen, wäre er schwer niereninsuffizient gewesen, denn für diese Patienten waren in dieser Studie 25 mg Sitagliptin vorgesehen.

Ich möchte vielleicht noch weitergehen zu dem Aspekt, warum nur Männer verstorben sind. Das ist wirklich eine interessante Situation. Ich möchte gerne meine Gedanken dazu mit Ihnen teilen. Zunächst kann man sich anschauen: Waren in dieser Studie mehr Männer oder mehr Frauen? Es waren 50 Prozent mehr Männer in dieser Studie. Also würde man erwarten, dass etwas mehr Männer versterben. Der zweite Punkt ist: Diese Patienten waren im Schnitt knapp 60 Jahre alt; das heißt im Schnitt mit einer Restlebenserwartung von 20 Jahren für einen Mann und von 25 Jahren für eine Frau. Auch das heißt, dass man erwarten kann, dass mehr Männer versterben. Wenn Sie diese beiden Faktoren kombinieren, würden Sie erwarten, dass in dieser Studie etwa zwei Drittel Männer und ein Drittel Frauen versterben.

Jetzt möchte ich aber noch weitergehen und hinübergehen zur Monotherapie, zu dem komplett anderen Studienpool, und nachsehen, ob dort Männer oder Frauen verstorben sind. In der Tat sind dort Männer und Frauen etwa im gleichen Verhältnis verstorben. Wenn Sie jetzt die Monotherapie und die Therapiekombination mit Metformin kombiniert betrachten, haben Sie etwa 25 Prozent Todesfälle unter Frauen und 75 Prozent unter Männern. Das ist in etwa im epidemiologischen Erwartungsbereich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, vielen Dank. Ich kann Ihnen in vielen Dingen folgen. Aber aus der Lebenserwartung Rückschlüsse zu ziehen, da habe ich meine Probleme. Es mag sein, dass die Lebenserwartung unterschiedlich ist, aber bis 60 sind alle gleich. – Aber das lassen wir einmal so stehen. – Herr Kaiser, Sie wollen sich dazu äußern.

Herr Dr. Kaiser: Die Studie hat nicht 25 Jahre gedauert. Insofern wäre ich auch zurückhaltend. Ich weiß schon, Sie haben mittleres Alter genommen. Aber ob das in dem Ausmaß wäre? Letztendlich sind das die beobachteten Daten. Man muss sich fragen, ob man die so interpretieren kann oder nicht.

Mich hat gerade eine Äußerung von Ihnen, Herr Krobot, stutzig gemacht. Sie haben zu der einen Patientin, die im Studienbericht falsch als mit schwerer Niereninsuffizienz beschrieben worden ist, gesagt, das sei eindeutig; denn diese Patientin habe 50 mg Sitagliptin bekommen und nicht 25 mg. Aber das war eine Patientin, die gar nicht mit Sitagliptin behandelt worden ist. Sie war der Todesfall in der anderen Gruppe. Oder habe ich da etwas falsch verstanden? Mich macht das gerade stutzig.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Das war jetzt ein Denkfehler. Entschuldigung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie können sehen, wie genau wir die Anhörung nehmen.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es ist eine sehr gute Diskussion an dieser Stelle. Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ich glaube, wir können übereinstimmen: Die Stratumzugehörigkeit wird vor Randomisierung festgelegt, auf der Grundlage von Nierenfunktionsparametern. Daraus ergibt sich eindeutig die Zugehörigkeit des Patienten zu einem Nierenstratum. Ich kann Ihnen alle Nierenwerte vorlesen. Das sind eine GFR von 48 ml/min, von 40 ml/min und von 36 ml/min. Das klassifiziert diesen Patienten als moderat niereninsuffizient. Vielen Dank noch einmal, Herr Kaiser, für die Aufklärung des Irrtums.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, erledigt? – Gut. Gibt es weitere Fragen, Bemerkungen etc.? – Herr Wille, Sie hatten sich die ganze Zeit gemeldet.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hatte mich gemeldet, das war aber zu dem Thema von vorhin, der Sicherheit von Sulfonylharnstoffen. Es ist sicherlich so, dass die AkdÄ diese Stoffklasse durchaus als nicht ganz unproblematisch sieht. Aber ich denke andererseits auch, die gerade zitierte Metaanalyse und systematische Übersicht ist nicht so ganz dafür geeignet, gute Belege zu liefern. Erstens waren das sowohl randomisierte Studien als auch reine Beobachtungsstudien. Das waren Studien, die zumindest zum größten Teil vor längerer Zeit durchgeführt worden sind. In diesen Studien sind andere Zielwerte, die heute nicht mehr als adäquat gelten – ich hatte es vorhin schon erwähnt –, generell als Ziele angesetzt worden. Von daher ist diese Studie als Beleg der kardiovaskulären Schädlichkeit der Substanz gegenüber Placebo vielleicht nicht so ganz adäquat. Zum anderen geht es auch um den Vergleich nicht gegenüber Placebo, sondern in diesem Fall Sitagliptin. – Das nur als kurze Anmerkung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Ich nehme an, Sie haben jetzt Professor Matthaei gereizt.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Unbedingt. – Herr Wille, das ist alles wunderbar, aber es ist die beste Evidenz, die wir haben. Wir werden niemals mehr ein RCT mit Sulfonylharnstoff haben. Keine Ethikkommission wird Ihnen das mehr durchgehen lassen, diese gefährliche Substanzklasse an Menschen mit Typ-2-Diabetes in der Monotherapie zu erproben. Es ist einfach zu gefährlich. Schauen Sie sich die Daten an.

Herr Kaiser, jetzt muss ich auf Ihren Hinweis bezüglich Metformin eingehen. Das ist alles richtig: Metformin wird sicherlich in der richtigen Richtung wirken. Aber bei der Kombinationstherapie in dieser Metaanalyse haben Sie auch Metformin in der SH-Gruppe. Von daher: Wenn Sie SH dabei haben, steigern Sie Ihre Gesamtmortalität um 92 Prozent und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Sie haben in beiden Gruppen Metformin. Bitte noch einmal durchlesen, und Sie werden das wahrnehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser äußert sich momentan nicht. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Es läuft doch gerade eine Langzeitstudie Sulfonylharnstoff gegen ein Gliptin. Ist die Ihrer Meinung nach unethisch, oder?

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Es wird im Jahr 2020 wahrscheinlich CAROLINA sein. Aber wir müssen eher entscheiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue in die Runde, ob noch weitere Fragen gestellt werden. – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Unabhängig davon, ob wir die Metaanalyse heranziehen können oder nicht, besagt sie: 92 Prozent Erhöhung. Pro Jahr? Ich gehe einmal von den null Todesfällen im Placeboarm aus, die vorhin erwähnt wurden. Selbst wenn ich von einem Todesfall ausgehe, komme ich in zwei Jahren nicht auf diese phantastisch hohen Sterberaten. Es passt nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Matthaei, wollen Sie sich dazu äußern, oder Herr Lang?

Herr Dr. Lang (MSD): Ich glaube, das sind zwei verschiedene Aspekte. Das eine ist die von Herrn Matthaei zitierte Studie, und das andere sind die Todesfälle, wie wir sie im Dossier dargestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich denke, die Frage von Herrn Ermisch ging mehr an Herrn Professor Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Es sind Sicherheitssignale aus der Metaanalyse, die wir nach meiner Einschätzung ernst nehmen müssen. Wenn Sie die ganzen Vergleichsstudien Gliptine versus SH anschauen, stellen Sie fest, Sie haben jeweils eine fünf- bis zehnfache Reduktion der Hypoglykämien. Das sollte dieses Gremium bitte einmal wahrnehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Botschaft ist angekommen. – Herr Dintios.

Herr Dr. Dintios (vfa): Ich beziehe mich auf die Ausführungen von Frau Schwabe. Sie hatte in ihrem ersten Statement gesagt, dass für die Mortalität die Studien nicht gepowert wurden und dass es für sie überraschend sei, dass überhaupt der Endpunkt so berichtet wird. Umso besser! Stellen Sie sich vor, Sie haben einen Endpunkt, den Sie eventuell sogar unterpowert haben, und der Endpunkt liefert Ihnen belastbare Informationen. Das, was hier als Nachteil zitiert wird, ist sogar ein Vorteil. Denn es wurde gar nicht primär auf diesen Endpunkt gepowert. Und siehe da, er spricht an. Das muss man also genau umgekehrt interpretieren, Frau Schwabe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Dr. Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AG Pharmkoepidemiologie): Wir haben zu der Frage Stellung genommen, welche Studien generell in Nutzenbewertungen berücksichtigt werden sollten. Ich wollte das mehr als generelle Frage in Richtung IQWiG stellen. Wir sind der Auffassung, dass zumindest für Substanzen des Bestandsmarktes generell Beobachtungsstudien zu Arzneimitteleffekten berücksichtigt werden sollten. Das heißt neben Studien zu comparative effectiveness, zur vergleichenden Wirksamkeit im Behandlungsalltag, gilt das aus unserer Sicht speziell für Studien zu unerwünschten Arzneimitteleffekten. In den heute diskutierten Nutzenbewertungen wurde der Studieneinschluss auf RCTs beschränkt. Das hat das IQWiG nicht weiter kommentiert. So entnehmen wir dieser Nicht-Diskussion, dass das IQWiG im Prinzip damit einverstanden ist.

Ich würde meine Frage daher gern in Richtung IQWiG stellen bzw. dem heutigen Vertreter hier und offen fragen, wie Sie zu diesem Punkt stehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, wollen Sie das beantworten? Die Frage ist nur, wie weit das ein Thema dieser Anhörung ist oder generell eine Verfahrensfrage ist. Wenn es eine generelle Verfahrensfrage ist, dann gehört sie im Grunde nicht in das heutige Gremium.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur 30 Sekunden dazu. Das Gesetz besagt, die Bewertung erfolgt auf Basis des Dossiers; es findet keine eigene Recherche statt. – Das erst einmal dazu. Wenn also der Hersteller für den Nachweis seines Zusatznutzens solche Studien nicht vorlegt, dann werden die von uns auch nicht systematisch recherchiert. Das ist in dem Dreimonatszeitraum auch nicht möglich. Wenn der Hersteller solche Daten vorlegt, müssen sie systematisch erhoben, systematisch recherchiert worden sein, und dann werden wir sie selbstverständlich bewerten. Ich würde nicht vom Grundsatz her sagen: Das muss man immer machen, oder: Das darf man nie machen. Vielmehr muss man sich anschauen, welche Qualität diese Daten haben. Nur weil es Bestandsmarkt ist, ist eine Beobachtungsstudie nicht gut. Eine Beobachtungsstudie muss natürlich auch verlässliche Aussagen für die konkrete Fragestellung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern und nicht irgendetwas.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Zum Stichwort Sicherheitssignal wollte ich nur anmerken, dass in der P803 bereits bei der Baseline ein erheblicher Teil der Teilnehmer einen HbA1c-Wert von 7 und darunter hatten. Man würde nach heutigen Empfehlungen der Fachgesellschaften – die NVL wird, wie angemerkt, demnächst wieder online sein –, der DDG und auch internationaler Fachgesellschaften, Patienten unter diesem Zielwert eigentlich nur mit Arzneimitteln bringen wollen, die weder die Gefahr der Hypoglykämien noch die Gefahr der Pankreatitis beinhalten. Da das Stichwort Pankreatitiden heute noch gar nicht gefallen ist, aber ein sehr aktuelles Papier der EMA, *Assessment report for GLP-1 based therapies,* vorliegt, gibt es dazu neue Erkenntnisse.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für diesen Hinweis. Will jemand dazu etwas sagen, fragen, nachfragen? – Herr Löbner, bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Sie sprechen ein sehr wichtiges Thema an, nämlich dass die europäische Zulassungsbehörde vorletzte Woche ihre Bewertung von GLP-1-basierten Therapien abgeschlossen hat, und zwar in Bezug auf Nebenwirkungen, bezogen auf das Pankreas. Ich glaube, es ist eine Nachricht, die für uns alle sehr beruhigend ist, dass die europäische Zulassungsbehörde die Gesamtheit aller Daten bewertet hat. Sie kommt in ihrer Pressemitteilung zu dem Schluss – ich darf das mehr oder weniger frei übersetzen –: Das Komitee beurteilt zusammenfassend, dass die Gesamtheit der vorliegenden Daten Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos pankreasbezogener unerwünschter Ereignisse nicht bestätigt hat. – Ich glaube, das ist eine Sache, die für die Patienten und auch für dieses Gremien hier sehr viel Sicherheit gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für diesen Hinweis. Spontan hat sich Herr Professor Niebling dazu gemeldet.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Auf Seite 16 heißt es – ich darf das auch frei zitieren –:

> … a significant number of cases have been observed and a causal relationship
> between GLP-1 based therapy treatment and pancreatitis is possible.

Man sieht, man kann aus einem Papier schon verschiedene Dinge lesen.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Es ist eine Möglichkeit, aber in der Gesamtheit der Daten, die beurteilt worden sind, sind diese Bedenken eben ausgeräumt worden. Wir werden selbstverständlich weiterhin im Rahmen der ganz normalen Pharmakovigilanzüberwachung alle Ereignisse mit den Zulassungsbehörden teilen. Das wird auch kontinuierlich in allen aktuellen Studien getan. Aber im Moment ist die Zulassungsbehörde zu dem Ergebnis gelangt, dass sich die Bedenken in der Gesamtheit der Daten nicht bestätigt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke noch einmal für den Hinweis, auch für die Reaktionen. Wir werden uns damit beschäftigen müssen. – Dazu Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Als Ergänzung dazu. Es stimmt natürlich, dass im Moment die Bedenken nicht bestätigt sind, aber eine gewisse Unsicherheit besteht weiterhin. Die Vokabel „ausgeräumt“ würde ich nicht unbedingt benutzen. Insofern laufen noch Studien und werden auch Ergebnisse erwartet. Für den Moment hat sich das nicht bestätigt, aber eine gewisse Unsicherheit besteht noch aufgrund des Wirkungsmechanismus.

(Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Genau! Es wird weiter beobachtet!)

Endgültige Ergebnisse sind für 2014 noch zu erwarten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Beide Hinweise gehen in eine ähnliche Richtung, aber doch etwas differenziert. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zu noch laufenden Studien zu kardiovaskulären Endpunkten. Wann ist damit zu rechnen? Denn ein Kritikpunkt des IQWiG ist gewesen, dass diese Medikamente lange Zeit auf dem Markt sind, aber bislang keine Endpunktstudien vorliegen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank. – Sie sprechen die Endpunktstudie an. In der Tat ist es so, dass wir unmittelbar nach der Zulassung in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden das Design der Studie festgelegt haben. Nun ist es aber auch so, Endpunktstudien brauchen Zeit. Das beginnt mit der Festlegung des Studiendesigns. Es geht weiter mit der Genehmigung des Protokolls bei Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen, Auswahl der Zentren, Einschluss der Patienten, Nachbeobachtungszeit und Einstellen der Endpunkte. In der Tat ist es so, dass wir mit Ergebnissen aus der laufenden Endpunktstudie in 2015 rechnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Lang. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Noch einmal zu den Pankreatitiden und möglicherweise dem Risiko von Pankreaskarzinom. Was mir aufgefallen ist, ist, dass wir hier sehr schnell davon reden: Diese Risiken sind jetzt vom Tisch, sind nicht bestätigt worden. – Mir ist auch nur bekannt, dass sich die FDA davon, wie Frau Müller das eben sagte, nicht ganz verabschiedet hat. Wenn jetzt Herr Matthaei darauf hinweist, wie gefährlich Sulfonylharnstoffe sind, dann ist für mich ein Problem, dass wir mit Sulfonylharnstoffen seit 20, 30, 40 Jahren Therapie betreiben und wir bis zum heutigen Tage offensichtlich nur mit Metaanalysen von sehr fragwürdiger Quali-

tät etwas zum Risiko sagen können, eventuell, wir hier aber für eine Substanzgruppe, die seit 1997 auf dem Markt ist und hier mit Studien antritt, die ein halbes, ein Jahr oder noch länger sind – korrigieren Sie mich –, jedenfalls relativ kurz laufende Studien sind, schon zu einer Sicherheit in Bezug auf die Pankreas kommen wollen. Ich empfinde das als einen sehr großen Widerspruch. Wir sollten bei allen diesen Substanzen, bei alten wie bei neuen, sehr sorgfältig schauen, wie sichere Aussagen wir über die Risiken machen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck, ich habe den Eindruck, Sie wollen sich unmittelbar dazu melden.

Herr Prof. Dr. Nauck: Es ist zu diesem Punkt, ja. Ich will einfach den Stand der Analysen zu diesem Thema kurz zusammenfassen. Es ist so, dass es einmal eine aufsehenerregende Auswertung eines FDA-Nebenwirkungskatalogs gegeben hat. Da kam heraus: zehnfach erhöhtes Risiko. Das hat alle Welt aufschrecken lassen. Man hat diese Analyse sehr kritisiert und herausgefunden, dass sie sehr stark verschiedenen Formen des Bias anheimgefallen ist. Es gibt mehrere publizierte Studien, die alle besagen, das Risiko für Pankreatitis ist ungefähr, relativ betrachtet, 1. Aber wegen der Seltenheit dieser Ereignisse sind die Konfidenzintervalle dieses Schätzwertes leider sehr hoch, gehen bis hinauf zu 2. Das heißt, wenn Sie heute den Stand der Dinge sehen, dann können Sie ein leicht erhöhtes Risiko für Pankreatitis nicht ausschließen, obwohl natürlich der Schätzwert – relatives Risiko 1 – an sich nahelegt, dass es gar nicht erhöht ist. Es wird erst mit sehr viel mehr Daten möglich sein – an die kommt man heute einfach nicht heran –, die Konfidenzintervalle immer weiter zu verkleinern, um das Risiko präziser schätzen zu können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis, die Erläuterung. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Jetzt die ganze Gruppe der Gliptine oder auch der Inkretinmimetika freizusprechen, ungefährlich für das Pankreas zu sein, diesen Fehler sollten wir wirklich nicht machen.

Sie haben gerade erwähnt, dass es einige Studien mit Risiko 1 gibt. Es gibt natürlich genauso Observationsstudien mit signifikanten Ergebnissen, wo das Risiko 2 oder 3 ist, wo die Ergebnisse signifikant waren, wo auch das Konfidenzintervall komplett auf 1 lag.

Diese Warnhinweise sollten wir keinesfalls übersehen **–** dies wäre ein wichtiges Anliegen der AkdÄ –, obwohl wir natürlich sehen, dass von der Methodik her, die auch das IQWiG anwendet, diese möglichen Schadeffekte natürlich nicht erfassbar sind. Denn einmal ist gerade für das Pankreaskarzinom die Studiendauer viel zu kurz. Vielleicht sind die Pankreatitiden in den Studien auch nicht systematisch erfasst worden. Sie sind nur über „unerwünschte Ereignisse“ erfasst worden, und da ist die Datensicherheit zumindest unsicherer. Wir bitten darum, dass die Pharmakovigilanzaspekte in die Bewertung eingehen. Wir fordern gar nicht die Auswertung durch das IQWiG. Es ist so, dass die Schadwirkung nicht auftauchen kann, weil die Studiendauer zu kurz und die Ereignisrate dafür zu klein war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck hat schon erläutert, wie das zu sehen ist. – Herr Dr. Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielleicht eine kurze faktische Berichtigung. Sitagliptin ist nicht seit 1997, sondern seit 2007 auf dem Markt. Das macht einen gewissen zeitlichen Unterschied.

Sie haben natürlich recht, dass es wichtige Ereignisse sind, die wir beobachten müssen. Was ist wichtiger für das, was Ärzte und Patienten interessiert? Sind es die Ergebnisse aus Tierstudien, oder sind es die Ergebnisse aus klinischen, randomisierten Studien, verblindet, der höchsten Evidenzklasse? Da haben wir erst am Anfang dieses Jahres eine Zusammenfassung aller Daten aus den Sitagliptinstudien vorgelegt – genau das, was Sie, Herr Professor Wille, fordern –, haben 25 Studien mit insgesamt über 14.000 Patienten ausgewertet, etwas über 7.000 davon unter Sitagliptin. Man sieht dort eine absolut vergleichbare Rate an Pankreatitiden in den Gruppen unter Sitagliptin oder Nicht-Sitagliptin. Ich glaube, es sind genau diese Daten aus den randomisierten Studien, die die EMA überzeugt haben, so zu entscheiden und so zu beurteilen, wie sie das jetzt getan hat. Sie hat es nicht allein getan, sondern im Zusammenspiel mit internationalen Experten auf diesem Gebiet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. Aber dass wir das beobachten müssen, hat sich auch ergeben. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Das Signal, das wir aus den noch nicht sehr langen Studien haben, ist noch nicht signifikant. Wir haben es auch nur aus Datenbanken, retrospektiven Auswertungen. Was an der Sache beunruhigend ist, ist, dass der Mechanismus, der dahintersteckt, so plausibel ist. Sie selber haben versucht zu belegen, dass durch Gliptine das Pankreas vielleicht wieder hyperplastisch werden könnte, die Funktion besser werden könnte, also die glucagon-like-peptide-basierten Therapien die β-Zellen stimulieren. Das ist der Mechanismus, der besonders beunruhigend ist und es plausibler erscheinen lässt, dass tatsächlich ein Wachstum in Gang gesetzt wird, das möglicherweise negativ ist. Wir können nicht erwarten, dass schon nach ein oder zwei Jahren Konsequenzen auftreten, sondern dafür wären längerfristige Studien erforderlich. In diesem Zusammenhang wissen wir, dass zumindest für Saxagliptin schon die ersten Ergebnisse der Langzeitstudie vorliegen. Wir alle hier sind sehr gespannt, ob in Bezug auf das Pankreas irgendwelche Ergebnisse vorliegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das Thema Langzeitbeobachtung hat Herr Professor Nauck schon angesprochen. Er hat sich auch gerade gemeldet. Deswegen erhält er jetzt das Wort.

Herr Prof. Dr. Nauck: Ich wollte zu der proliferativen Aktivität etwas sagen. Die ursprünglichen Befunde, weil das so einfach ist, wurden mit jungen Nagetieren, Mäusen und Ratten, erhoben, und die ß-Zellen proliferieren unter dem Einfluss solcher Medikamente, dass es beeindruckend ist. Man hat aber inzwischen gelernt, dass, selbst wenn Sie ältere Mäuse oder Ratten demselben Experiment unterwerfen, eigentlich nichts mehr passiert. Auch beim Menschen ist es so: Die ß-Zell-Masse nimmt im Laufe der Jugend, der Adoleszenz, zu, erreicht irgendwo einen fixen Wert, und der bleibt erhalten. Danach geht mehr nicht. Jetzt können Sie das Argument herumdrehen und sagen: Es war einmal eine Hoffnung, die jetzt ein bisschen dahin ist, aber vielleicht kann man es doch vor dem Hintergrund Sicherheitsaspekte sehen; denn ganz selbstverständlich fällt die Mehrzahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes in die Altersklasse alte Ratten und alte Mäuse und nicht in die junge Kategorie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bei dieser Bemerkung habe ich jetzt tief durchgeatmet. Ich will das nicht kommentieren. – Herr Lang und Herr Löbner, Sie hatten sich gemeldet. Ich weiß nicht, ob Sie eine Antwort oder zwei geben wollen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte gern auf Ihre Frage antworten. Natürlich ist es richtig und auch wichtig, dass wir erstens das heute diskutieren. Zweitens nehmen wir die Frage nach Hinweisen in Bezug auf die Bauchspeicheldrüse sehr ernst. Nun gibt es dazu zwei Aspekte, die wir zum Teil schon angesprochen haben. Der eine Aspekt ist, dass, wenn solche Fragen im Raum stehen, man natürlich schauen muss: Was hat man jetzt für Ergebnisse, und wie ist die Datenlage im Moment? Dazu haben wir vor kurzem die Auswertung, die mein Kollege Herr Löbner beschrieben hat, mit 14.000 Patienten vorgelegt.

Ich gebe offen zu: Ich bin kein Experte auf dem Gebiet von Bauchspeicheldrüsenentzündungen und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Deshalb bin ich froh, dass sich die europäische Zulassungsbehörde auch in Kommunikation mit internationalen Experten dieses Themas angenommen und dieses Ergebnis vorgelegt hat. Das heißt gleichzeitig für uns aber auch, wir werden es natürlich weiterhin verfolgen, wir werden weiterhin die Berichte aus dem Bereich der Arzneimittelsicherheit sorgfältig analysieren und natürlich auch mit den Zulassungsbehörden und der Öffentlichkeit teilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Löbner, wollen Sie noch ergänzen? – Es ist erledigt. Herr Ermisch, dann habe ich Sie noch auf der Liste der Fragesteller.

Herr Dr. Ermisch: Wo wir schon um das Thema unerwünschte Ereignisse kreisen, möchte ich gern einen anderen Blickpunkt hineinbringen. Sie zeigen im Dossier in quasi allen Studien recht große Unterschiede, was die schweren Hypoglykämien angeht. Die Unterschiede sind mehr oder weniger samt und sonders, teilweise sogar bis auf die Zahlenebene weg, wenn ich die gesamten schweren unerwünschten Ereignisse ansehe. Da stelle ich mir immer die Frage: Kann es denn der Sinn sein, durch die Therapie ein schweres unerwünschtes Ereignis wegzubekommen und dafür ein anderes einzutauschen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es ist richtig, dass wir unter Sitagliptin durch direkte Beobachtung zeigen konnten, dass die sogenannten schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse, also schwerwiegend im Sinne von: medizinische Hilfe ist erforderlich, oder der Patient ist schwer bewusstseinsgetrübt oder -gestört, zurückgingen, dass wir also den Zusatznutzen und den Vorteil von Sitagliptin beobachten können, was im Übrigen auch der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung entspricht. Das haben wir direkt nachweisen können.

Die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt sind, wie sie sind. Sie müssen auch sehen, dass die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt in klinischen Prüfungen eine andere Kategorie sind. Das ist ein kombinierter Endpunkt, wenn Sie so wollen, aus Tod, Krankenhausaufnahme, Karzinom, Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes. Jetzt habe ich vielleicht noch ein oder zwei Begriffe vergessen. Das ist standardisiert definiert und ein anderes Konstrukt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Lang.

Herr Dr. Lang (MSD): Wenn ich an dieser Stelle noch ergänzen darf. Aus Sicht des einzelnen Patienten oder auch aus Sicht des einzelnen Arztes mögen schwerwiegende Hypoglykämien natürlich ein eher seltenes Ereignis sein, bezogen auf die Gesamtheit der Patienten mit Diabetes sicherlich nicht. Auch das haben wir in unserem Dossier entsprechend mit Zahlen unterlegt. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Wir haben im Grunde jetzt verschiedene Themen abgegriffen. Für mich stellt sich die Frage: Gibt es sowohl aus Ihrem Kreis der Anzuhörenden wie aus dem Kreis der Nachfragenden zu den Themen Monotherapie, Zweifachtherapie mit Metformin, auch die Kombination Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff, Dreifachtherapie usw. noch weitere Fragen oder Anmerkungen? – Für mich stellt sich die Frage, ob wir allmählich zum Schluss kommen könnten oder ob es noch Bedarf gibt. Herr Lang, es gibt die von Ihnen genannten Themen Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten. Ich frage, damit ich die Agenda abarbeite: Soll das noch thematisiert werden? Sie haben dazu schriftlich Stellung genommen. Wenn, würde ich es nach hinten stellen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank für den Hinweis. Es ist richtig; wir haben die entsprechenden Punkte in unserem Dossier und insbesondere auch in der entsprechenden schriftlichen Stellungnahme erläutert. Es geht zum einen um die Patientenzahlen. Das brauche ich, glaube ich, jetzt nicht in toto zu wiederholen, weil wir das dargelegt haben. Das andere bezieht sich auf die Jahrestherapiekosten. Da ist, glaube ich, für uns der wichtigste Punkt, dass gerade im Hinblick auf Insulin irgendwie Insulin in den Körper kommt und auch Blut für die Blutzuckermessung entsprechend gewonnen werden muss. Ich denke, das brauchen wir nicht weiter zu vertiefen, weil wir es entsprechend im Dossier und auch in der Stellungnahme erläutert haben. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich wollte es nur ansprechen. Es gibt keine Agenda, auf der so etwas vorgegeben ist. Nun ist es thematisiert. Sie haben es schriftlich angesprochen, die Botschaften sind auch angekommen, das wird reflektiert. Dann können wir dieses Thema im Grunde abhaken, und wir kämen noch einmal inhaltlich in eine Diskussion. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte an meine Frage erinnern. Ich wollte die durchschnittliche Dosierung von Glimepirid wissen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Michailov, Sie haben etwas gefunden.

Herr Dr. Michailov (MSD): Ja, genau. Ich hatte in der Zwischenzeit nachgeschaut. Bei der Studie war die mittlere Glimepiriddosierung bei 2,3 mg. Das ist die Studie P803. Ich hatte das schon herausgesucht. Ich wollte nur die Diskussion nicht stören. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist die Frage beantwortet? – Ich schaue noch einmal in die Runde. – Herr Professor Nauck.

Herr Prof. Dr. Nauck: Es geht um die Darstellung eines Zusatznutzens in der Monotherapie mit Sitagliptin. Da wurde vom IQWiG argumentiert, dass die vorgelegten Studien nicht in der Population von Patienten durchgeführt worden sind, in der die Therapie hinterher durchgeführt werden soll, nämlich Patienten, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Kontrain-

dikationen für Metformin bestehen. Die Frage ist für mich: Hat das überhaupt etwas miteinander zu tun? Ich nehme einmal ein Beispiel. Insulin senkt den Blutzucker bei Männern und bei Frauen. Wenn Sie eine Studie bei Männern machen, können Sie die Ergebnisse trotzdem auf Frauen übertragen. Es ist ein sehr robustes Ergebnis, das nur ganz wenig von Randbedingungen abhängt.

Ich denke, so ähnlich würden das die Fachkollegen einschätzen, was die Auswahl von Patienten, die eine Metforminunverträglichkeit oder eine Kontraindikation haben, angeht. Das ist eine Sache, die sich irgendwo im Darm abspielt, hat vielleicht etwas mit dem autonomen Nervensystem und der Sensibilität für bestimmte physiologische Funktionen zu tun, hat aber nichts damit zu tun, ob in dieser Population mit Sulfonylharnstoffen Hypoglykämien ausgelöst werden können – es ist ziemlich gewiss, dass das so ist – und mit einem DPP-4-Hemmer wie Sitagliptin eben nicht. Ich denke einfach, der Befund, DPP-4-Hemmer verursachen ein sehr viel geringeres Hypoglykämienrisiko als Sulfonylharnstoffe, ist sehr robust und hängt nicht so stark von der Wahl der Patientenpopulation ab. Ich wäre bereit, diesen Unterschied auch für eine Population, die vielleicht in diesen Studien nur mit, aber nicht ausschließlich geprüft worden ist, als gegeben hinzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Nauck. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Ist das jetzt Ihre robuste Einschätzung, die Sie so haben, oder ist das durch Studien belegt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck.

Herr Prof. Dr. Nauck: Was man sagen kann, ist, dass es viele solche Vergleiche gibt. Später im Verlauf dieses Nachmittags werden auch andere DPP-4-Hemmer immer wieder eine Rolle spielen. Es kommt immer das Gleiche heraus, egal welche Patientenpopulation Sie nehmen. Auch ob die gleichzeitig Metformin bekommen oder ob das in Monotherapie angeguckt wird, spielt für diesen Unterschied einfach gar keine Rolle. Wir kennen die Mechanismen. Denn was hat das, was einen metforminintoleranten Patienten ausmacht, damit zu tun, wie entweder Sulfonylharnstoffe oder GLP-1 auf die ß-Zelle des endokrinen Pankreas einwirken, um dort die Insulinsekretion zu steigern? Das hat einfach gar nichts miteinander zu tun. Die Mechanismen überlappen sich nicht. Deswegen gilt sozusagen dieser Unterschied in Bezug auf das Hypoglykämierisiko für – man kann fast sagen: – jeden Menschen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Selbst wenn man die von Ihnen vorgetragene robuste Meinung so akzeptieren würde, so umfasst das doch nicht den gesamten Bereich der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Hier geht es nicht alleine darum, ob eine Blutzuckersenkung identisch ist, sondern ob das gesamte Präparat insgesamt zu einem Zusatznutzen führt oder nicht. Dazu gehört nicht nur der Angriff auf die ß-Zellen und die Blutzuckersenkung mit oder ohne Hypoglykämien, sondern auch folgende kardiovaskuläre Ereignisse. Sie haben bei Metformin zum Beispiel diesen substanzspezifischen Effekt, von dem man noch nicht genau weiß: Wie kommt es, obwohl es eine deutlich geringere Blutzuckersenkung gibt, überhaupt dazu, dass es hier offensichtlich einen kardioprotektiven Effekt gibt? Sie haben hier möglicherweise Nebenwirkungen. Es ist vielmehr plausibel, dass Patienten, die unter einem bestimmten Medikament Nebenwirkungen haben, gegebenenfalls auch für andere Nebenwir-

kungen eher affin sind. Das heißt, Ihre isolierte Betrachtungsweise des Blutzuckers und der Hypoglykämien ist für die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht geeignet.

Es wäre wichtig, diese Daten entsprechend darzulegen, das zu untersuchen: Kann man das wirklich übertragen? Noch einmal: nicht allein auf die Blutzuckersenkung, sondern die Gesamtergebnisse einer Studie inklusive unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse von Patienten, die metforminunverträglich sind oder es nicht sind. Bei Patienten mit Metforminkontraindikation dürfte die Sachlage ziemlich eindeutig sein. Wenn die Kontraindikation zum Beispiel aufgrund von schwerwiegender oder moderater Niereninsuffizienz gegeben ist, würden Sie, glaube ich, nicht sagen, dass die Ergebnisse in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse in jedem Fall übertragbar sind von denen, die keine schwerwiegende Niereninsuffizienz haben, versus denen, die schwerwiegende Niereninsuffizienz haben. Ähnliches kann man sich auch in einem anderen Kollektiv vorstellen. Ich denke, es wäre wichtig, hier Daten vorzulegen und nicht isoliert den pathophysiologischen Mechanismus für die Blutzuckersenkung zu betrachten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen sie sich noch einmal dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Nauck: Die Unverträglichkeit von Metformin bezieht sich auf Symptome des Gastrointestinaltrakts, also Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Diarrhö. Ausgerechnet in diesem Punkt sind die DPP-4-Hemmer und namentlich Sitagliptin völlig unbedenklich. Es behauptet niemand, es hat nie jemand gefunden, dass solche Nebenwirkungen unter einer Sitagliptintherapie bevorzugt auftreten können. Insofern, denke ich, zumindest was meine Vorstellung von der Metforminunverträglichkeit angeht, gibt es da keine Überlappungen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Ich möchte generell darauf verweisen, was wir in der Monotherapie zeigen können oder nicht zeigen können. Wenn man einen Patienten vor sich hat, den man behandeln möchte, und weiß, wenn man bestimmte Studien mit dazunimmt, kann man zeigen, dass auch hier ein Mortalitätsvorteil existiert, der bereits in einer anderen Indikation gezeigt wurde, dann kann man sich sicher überlegen: Ja, es gibt vielleicht bestimmte Gründe oder keine Gründe, diese Studien zu bewerten oder nicht zu bewerten. – Aber ich möchte Sie hier alle fragen: Kann man es sich wirklich leisten, für die Patienten in Deutschland die Evidenz, die man aus der Zusammenfassung der Studien bekommen könnte, so wie wir sie im Dossier vorgelegt haben, einfach zu vernachlässigen? Würde nicht ein Arzt, der einen Patienten behandelt, trotzdem auf diese Evidenz zurückgreifen wollen, um seine Entscheidung hier im Jetzt und Heute zu treffen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner, Ihre Frage insinuiert im Grunde eine Antwort. Der Unterausschuss wird eine objektive Antwort dazu geben, aber nach Beratung und nicht hier spontan. Wir werden uns da Gedanken machen. – Herr Professor Müller-Wieland hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wir bewegen uns jetzt in einem großen Graubereich. Die Frage ist nicht grundsätzlich zu klären: Ab wann und wie und in welcher Form sind Analogieschlüsse in der Medizin möglich? Da unterscheiden wir uns natürlich auch von der strikten epidemiologischen und studienmäßigen Datenerfassung zu dem, was Herr Dr. Löbner und Herr Professor Nauck gerade erwähnten, was wir in der tagtäglichen Praxis machen.

Insofern ist die Evidenz, von der wir hier immer so groß reden, auch mehr als nur die Studienevidenz. Zum Glück lernen wir in Studien noch viel mehr, wie der Körper funktioniert, wie Insulin freigesetzt wird, wie Medikamente wirken. Wenn ein Auto einen Motor hat, gehen wir davon aus, dass das Auto fahren kann und eventuell einen Unfall hat, selbst wenn es dafür größere Analysen auf der epidemiologischen Datenlage eventuell nicht gibt oder doch gibt.

Gehen wir zu dem zurück, was im Moment hier entschieden werden muss. Erstens steht nicht zur Entscheidung an, ob es hier eine Zulassung für ein Medikament gibt. Zweitens steht nicht zur Entscheidung an, ob ein Medikament gefährlich oder nicht gefährlich ist. Vielmehr müssen Sie eine Güterabwägung zwischen Wirkung, Nebenwirkung und dem Zusatznutzen machen. Wenn ein Medikament vom Wirkmechanismus her keine Hypoglykämien machen kann, dann ist es ein hypoglykämiesicheres Medikament. Dann würden wir zumindest in der Pharmakologie davon ausgehen, dass eine Substanzgruppe hypoglykämiesicher ist. Für Metformin gibt es im Moment in den größeren Studien immer nur die einzelne Substanz Metformin, nicht als Gruppe.

Der zweite Punkt ist, wenn Ergebnisse gefunden und in den Analysen entsprechend bewertet werden, gehen wir davon aus, dass diese Analysen und diese klinischen Studien ein Proof of Principle sind. Es herrscht, glaube ich, Einigkeit in den meisten Teilen der wissenschaftlichen Fachgesellschaft, dass wir im klinischen Alltag, wie Herr Professor Nauck das beschrieben hat, davon ausgehen können, dass die Patienten, die möglichst beispielhaft sind, aber nicht alle in die Studien hineinpassen, durchaus von einem ähnlichen Effekt profitieren, abgesehen davon, dass Metforminunverträglichkeit, auch wenn man das auf Papier so gerne liest, ein völlig subjektives Erlebnis ist, das die Patienten beschreiben. Eine klinische Studie ist überhaupt nicht durchführbar. Die Frage in der Nutzenbewertung und auch in der Gesamtbeurteilung ist natürlich auch ein bisschen, wie eng man an die einzelnen Evidenzen geht – denn dann wird Medizin von der epidemiologischen Evidenz her sehr schmalspurig – oder ob man bei einem grundsätzlichen Mechanismus wie sonst auch im Leben einen gewissen vernünftigen – auch molekularbiologisch, klinisch, pharmakologisch – Analogieschluss zulässt. Davon gehen wir zumindest aus, auch in der Evidence based Medicine.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. Sie haben in vielen Dingen recht. Nur gebe ich einfach zu bedenken: Was Herr Kaiser angesprochen hat, sind im Grunde verschiedene Ebenen der Beurteilung. Sie haben die Kaskaden angesprochen. Wir müssen natürlich darauf achten, dass es am Ende nicht nur pharmakologisch trägt und, und, und, sondern auch noch rechtlich belastbar ist und bis zur höchstrichterlichen Rechtsprechung standhält. Insofern sind die Stufen an dieser Ecke noch ein Stückchen weitergehend. Dafür braucht man schon entsprechende Expertise. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur zu dem Punkt: Kann man überhaupt eine Studie zur Metforminunverträglichkeit abfassen? Nichts anderes wird in den Kombinationsstudien gemacht, um vorher überhaupt auf eine Titration von mindestens 1.500 mg Metformin zu kommen, um sagen zu können: Diese Patienten sind für eine solche Therapie geeignet. Das heißt, die inversen Patienten wären eben nicht geeignet. Das wird in den Zulassungsstudien tagtäglich durchgeführt. Man muss es für die Bewertung nur machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Die wissenschaftliche Fachgesellschaft DDG wäre sehr dankbar, wenn sich der Unterausschuss Gedanken über die Patienten macht, die zurzeit auf eine Monotherapie mit Gliptinen eingestellt sind. Ich vermute, bei insgesamt 800.000 Benutzern ist es sicherlich eine sechsstellige Zahl. Auf was für eine Substanz sollen wir sie einstellen? Würden Sie vorschlagen, auf Sulfonylharnstoffe? Wir haben eine sichere Therapie ohne Hypoglykämien, ohne Gewichtszunahme, wir brauchen keine Blutzuckermessung; sie sind alle sehr zufrieden. Ich bitte das zu berücksichtigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Matthaei. Sie können sicher sein, dass alle Aspekte, die Sie genannt haben, gerade auch die letztgenannten Punkte, wirklich reflektiert werden. Wir machen uns wirklich Gedanken. Wir urteilen nicht einfach nur am grünen Tisch, sondern genau das Thema der richtigen Versorgung der Patienten in Deutschland bewegt uns schon tief. Da können Sie absolut sicher sein.

Ich weiß nicht, ob wir im ersten Anhörungsteil allmählich zum Schluss kommen könnten. Ich sehe, Herr Runge lechzt schon danach, dass er drankommt. Sie kommen noch längst nicht dran, Herr Runge. Das dauert heute noch. – Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Ich bin auch Hausarzt. Ich kann die Bedenken und Forderungen gut verstehen. Man muss auch die Patienten in die Entscheidung einbeziehen, eine lebenslange und möglicherweise lebensverändernde Therapie zu beginnen. Da bin ich als verordnender Arzt einfach verpflichtet, die Sicherheitslage zu betrachten. Natürlich werde ich Nutzen und Schaden abwägen. Zu dieser Substanz muss man eben sagen: Es gibt noch keine Langzeitdaten zur Sicherheit, und es gibt keine Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten. Das muss man den Patienten bei der Verordnung und bei der Abwägung: Was verordne ich, was empfehle ich?, genauso mitteilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist richtig. Auf der anderen Seite sind wir wieder bei der Betrachtung des schnellen Nutzens. Das sind verschiedene Dinge, die in einen Topf kommen müssen. – Frau Faber.

Frau Dr. Faber: Ich möchte gerade das Letztgesagte ausdrücklich unterstützen. Aus Patientensicht reicht uns auch die Aussage, die zuvor kam: Es ist eine Substanz, die aus pharmakologischen Gründen keine Hypoglykämien machen kann. Wenn sich das langfristig in einer sicheren Therapie umsetzen ließe, wäre das ohne Zweifel für die Patienten von sehr großem Nutzen. Aber das geht nicht ohne entsprechende Studien und ohne entsprechende Bearbeitung der Sicherheitslage. Wir haben auch nichts davon, wenn in der aktuellen Fachinformation von Sitagliptin steht – wir hatten das schon –:

> Für Patienten ab 75 Jahren stehen begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten.

Das betrifft Patienten ab 75. Aber wir brauchen solche Studien, wo auch Frauen unter allen Aspekten mit untersucht werden und wo in den Fachinformationen solche Aussagen wirklich eine absolute Ausnahme bleiben. Deshalb sind die pharmakologischen Hypothesen sehr wichtige Hypothesen, aber wir brauchen dafür die Daten. Insofern möchte ich Herrn Niebling sehr unterstützen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte versuchen, die beiden Aspekte kurz zusammenzufassen. Dazu gibt es zwei Punkte. Zum einen haben wir bereits heute in unserem Dossier und in der Stellungnahme den Zusatznutzen von Sitagliptin in allen SGB-V-relevanten Punkten, beginnend mit Mortalität, Morbidität, dargestellt. Das andere ist, dass wir natürlich weiterhin und fortlaufend Daten gewinnen werden, zum Beispiel auch in der noch laufenden Endpunktstudie, bei der Patienten im Mittel über vier bis fünf Jahre nachbeobachtet werden. Ich glaube, das ist auch etwas, was weitere Erkenntnisse und Evidenz beisteuern wird. Deshalb, denke ich, ist es wichtig, dass wir diese beiden Aspekte: Was haben wir jetzt schon, was tun wir parallel?, zusammenführen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang, schönen Dank. – Ich schaue jetzt noch einmal in die Runde und frage, ob man zum Abschluss kommen kann. Wir haben viele Dinge thematisiert, im Grunde aber noch nicht die Dreifachtherapie und das Thema Insulin. Ich weiß nicht, ob das noch ein Thema sein soll. – Kein Thema. Wollen Sie es ansprechen? Mir liegt daran, dass kein Aspekt, der von Ihnen angesprochen werden sollte oder noch werden soll, in Vergessenheit gerät. – Frau Dr. Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer: Bei der Diskussion um die Kontraindikation haben Sie mich abgehängt. In der Monotherapie ist das doch die Voraussetzung dafür, dass Sie sie überhaupt einsetzen. Das steht in Ihrer Zulassung. Wie treffen Sie denn eine zulassungskonforme Therapieentscheidung? Es steht drin: Monotherapie, wenn Bewegung und Diät nicht reichen und Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist. Die Diskussion, die sich da entsponnen hat, hat sich mir nicht erschlossen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, dass die Ableitung genau eine andere war. Die war von einer anderen Kombination auf die Monotherapie; so habe ich das jedenfalls verstanden.

(Frau Dr. Nahnhauer: Das kann man machen, aber – –)

– Frau Nahnhauer, es ist eine andere Frage, wie Sie es bewerten. Es ist richtig, Dinge und Aspekte anzusprechen, die man für wichtig hält. – Herr Lang dazu.

Herr Dr. Lang (MSD): Nicht direkt dazu – Sie haben das alles schon zusammengefasst –, sondern zu Ihrer Frage, ob zur Indikation Insulin Add-on noch weitere Ausführungen von uns kommen. Ich denke, auch diesen Bereich haben wir sowohl im Dossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme entsprechend umfassend erläutert, sodass ich von unserer Seite keine weiteren Ergänzungen über das hinaus, was wir umfangreich dargestellt haben, hätte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Dann schaue ich ein abschließendes Mal in die Runde. – Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Zurück zu Ihrer Frage, Frau Nahnhauer. Das ist letztendlich die Tatsache, dass wir alle die Studien in der Monotherapie so durchführen, wie wir sie durchführen, und die EMA in der Monotherapie die Substanzen, die versus Metformin ja nicht harte Endpunkte zur Zeit der Zulassung gezeigt haben, immer in der zweiten Stufe, in der second line, zurücksetzt. Die EMA sagt eindeutig – zumindest in unseren Bewertungen hat sie dazu Stellung genommen –: Wir wissen, dass die Studien nicht an Patienten durchgeführt wurden, die metforminunverträglich oder -intolerant sind. Die EMA sagt aber explizit, dass diese Daten übertragbar sind. Mehr Evidenz gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nahnhauer, Sie nehmen es zur Kenntnis?

Frau Dr. Nahnhauer: Ich nehme es erstaunt zur Kenntnis.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Auch das schreiben wir in das Protokoll. – Von mir aus würde ich zum Ende dieses Anhörungsteils kommen und diesen Part schließen. Ich gebe Ihnen gern die Gelegenheit, ein Resümee aus Ihrer Sicht zu ziehen. Von mir kommt kein Resümee, weil es vorschnell wäre. Wir haben noch andere Anhörungsteile und entsprechende Beratungen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich gehe davon aus, dass wir die Fixkombination Sitagliptin und Metformin jetzt noch kurz diskutieren. Ansonsten hätte ich nur eine abschließende Bemerkung dazu. – Dann fasse ich für uns kurz zusammen.

Wir hatten heute schon im Eingangsstatement drei Punkte genannt, die uns besonders wichtig sind. Ich glaube, die haben wir auch in den verschiedenen Facetten diskutiert, nämlich dass wir insbesondere für die Fixkombination die entsprechenden Analysen vorgelegt haben, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien der freien Kombination darzulegen. In der Summe ergeben die aus unserer Perspektive einen erheblichen Zusatznutzen. Wir haben auch unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin durch die Zusammenführung der Ergebnisse eine bessere Ergebnissicherheit und dadurch auch bessere Rückschlüsse erlauben. Es ergibt sich in diesem Anwendungsgebiet aus unserer Sicht ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen. Über die Effekte im Bereich der Monotherapie hatten wir diskutiert. Deshalb darf ich mich an dieser Stelle für die Aufmerksamkeit sehr bedanken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Lang. Ich bin davon ausgegangen, dass wir insgesamt alles, was in diesen Themenbereich fällt – es ist ein relativ komplexes Thema –, abarbeiten. Darunter fällt auch die Fixkombination. Wir sind im Grunde quer durch die Gebiete gegangen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich blicke auch auf meine Kollegen. – Ich glaube, es besteht Übereinstimmung, dass die Punkte, die uns heute besonders wichtig waren – das waren die drei, die ich genannt hatte –, entsprechend diskutiert worden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann schließe ich an dieser Stelle den ersten Teil. Die Anhörung ist nicht beendet. Sie können sich auch nachher noch melden. Wir machen etwa 10 Minuten Pause.

(Kurze Unterbrechung)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, wir setzen die Anhörung fort, wie angekündigt mit dem Thema:

Vildagliptin

Ich werde gleich der Firma Novartis das Wort erteilen.

Ich will nur zur Teilnehmerzahl sagen: Es hat sich etwas ausgedünnt, die Reihen haben sich gelichtet. Ich habe gesehen, dass Herr Dr. Andersohn schon gegangen ist, des Weiteren Herr Professor Nauck. Ansonsten habe ich den Eindruck, dass die ursprünglich Anwesenden weiterhin vertreten sind.

Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren das Unternehmen Novartis selbst, dann die AkdÄ, die DDG, die Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie – Herr Dr. Andersohn ist nicht mehr da –, die Forschergruppe Diabetes in München mit Herr Professor Dr. Schnell, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD Sharp & Dohme, UCB Pharma, Lilly Deutschland, Herr Professor Galle, Dr. Aberle, Herr Professor Blüher, Dr. Defér, Dr. Schwarz, Dr. Merger, Dr. Manfras, Dr. Ohde, der Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich will keine weitere Einleitung machen, sondern erteile Ihnen das Wort. Ich weiß nicht, wer von Ihnen anfängt. – Bitte.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Sehr geehrter Herr Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Noch einmal vielen Dank für die Einladung zu dieser heutigen mündlichen Anhörung. Auch ich möchte gern meine Kollegin und die Kollegen kurz vorstellen. Zu meiner Rechten sitzen Frau Karin Eichele und Herr Markus Dworak; sie sind für die Medizin zuständig. Zu meiner linken Seite sehen Sie Herrn Timo Wasmuth, zuständig für die gesundheitsökonomischen Themen. Ich selbst, Andreas Kress, bin Mediziner und leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Wir haben die Bewertung unserer Nutzendossiers durch das IQWiG mit Interesse zur Kenntnis genommen, können allerdings der Argumentation des IQWiG nicht folgen, nach der sowohl der Monosubstanz Vildagliptin als auch der Kombination von Vildagliptin und Metformin in den fünf bzw. acht definierten Patientengruppen kein Zusatznutzen zuerkannt wurde. Wir sehen vielmehr die vorliegenden Daten als klaren Nachweis für einen Zusatznutzen, und zwar für Vildagliptin und für Vildagliptin plus Metformin, wie wir das auch in unserem Dossier dargestellt haben.

In der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme haben wir unsere Standpunkte umfassend dargelegt und unsere Perspektive mit weiteren Informationen und mit zusätzlichen Daten unterlegt, die wir noch eingereicht haben.

In der heutigen mündlichen Anhörung möchten wir uns wegen der begrenzten Zeit auf die Gruppe Vildagliptin in Kombination mit Metformin fokussieren, und hier insbesondere auf die zentrale Zulassungsstudie 2308, in der 3.000 Patienten eingeschlossen wurden, die über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet wurden, da aus unserer Sicht hier der wesentliche Kern des Dissenses zwischen der Einschätzung des IQWiG und unserer Einschätzung liegt. Neben den inhaltlichen Punkten, auf die wir gleich noch eingehen möchten, stellt das IQWiG aus formalen Gründen fest, dass die Initialdosis von 2 mg der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid und die Titrationsschritte von 2 mg alle vier Wochen nicht der geltenden Zulassung von Glimepirid entsprächen. Wir sind der Meinung, dass sowohl die Start-

dosis als auch die Titrationsschritte, wie sie in unserer Zulassungsstudie angewendet wurden, der Fachinformation und somit auch der Zulassung von Glimepirid entsprechen. Dies bestätigt auch das BfArM in einem Schreiben vom 5. Juli 2013. Dieses Schreiben haben wir unserer schriftlichen Stellungnahme beigelegt.

In diesem Schreiben führt das BfArM aus, dass für Patienten, die unzureichend auf Metformin eingestellt sind, keine konkrete Anfangsdosis festgelegt ist und dass für diese Gruppe auch keine konkreten Titrationsschritte festgelegt sind. Es wird lediglich empfohlen, mit niedriger Dosis zu beginnen. Ich denke, es besteht Einigkeit, dass sowohl die Startdosis als auch die Titrationsschritte von Glimepirid, so wie in der gegenständlichen Zulassungsstudie verwendet, der aktuellen Zulassung dieses Sulfonylharnstoffs entsprechen.

Neben diesem formalen Aspekt fragt das IQWiG aber auch, inwieweit das Ergebnis der signifikant geringeren Anzahl an Hypoglykämien in der Vildagliptingruppe durch die in der Studie gewählte Anwendung von Glimepirid beeinflusst wurde. Auf diese Fragen wird nun mein Kollege Markus Dworak eingehen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Das IQWiG kommentiert in seinem Bericht, dass der in der Zulassungsstudie gewählte Einsatz von Glimepirid zu straff gewählt sei, wodurch das Auftreten von Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen möglicherweise begünstigt wurde. Hierzu möchten wir in drei Punkten Stellung nehmen, die zeigen, dass die höhere Hypoglykämierate unter Glimepirid unabhängig vom gewählten Studiendesign und Dosierungsschema ist. Diese drei Punkte sind: erstens die Glimepirid-Startdosis in der Zulassungsstudie, zweitens die Titration mit 2 mg und die dazugehörigen Blutzuckerrichtwerte, drittens die Vergleichbarkeit der gewählten Therapieregime.

Punkt eins. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid zu hoch gewählt sei. Dies ist unzutreffend. Vielmehr war die Wahl der Glimepirid-Anfangsdosierung für die eingeschlossenen Patienten adäquat, da in die Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer maximal verträglichen Metformindosierung weiterhin glykämisch unzureichend eingestellt waren und sich zusätzlich in einem fortgeschrittenen Diabetesstadium befanden. Die durchschnittliche Diabetesdauer der Patienten betrug dabei sechs Jahre. Eine antidiabetische Vortherapie oder eine längere Diabeteserkrankungsdauer reduzieren die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten auf Glimepirid ansprechen. Dadurch ist bei diesen Patienten eine Initiierungstherapie mit 2 mg Glimepirid durchaus möglich. Weiterhin konnten wir zeigen, dass auch Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie höherem Alter, niedrigem Körpergewicht und niedrigem HbA1c-Wert kein höheres Risiko bezüglich Hypoglykämien haben. Die Unterschiede zugunsten Vildagliptin sind bei den Patienten mit und ohne die genannten Risikofaktoren im Ausmaß vergleichbar und allesamt signifikant. Die relativen Risiken dazu haben wir in der Stellungnahme beigefügt.

Es ist also festzuhalten, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid für die dargestellten Patientenpopulationen geeignet ist.

Punkt zwei. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Titration mit 2 mg in Verbindung mit den vorgegebenen Blutzuckerrichtwerten straffer als empfohlen durchgeführt worden sei. Dieser Behauptung treten wir entgegen. Vielmehr gilt, dass die Titrationsintervalle und die vorgegebenen Blutzuckerrichtwerte in der Zulassungsstudie adäquat gewählt wurden. Denn der vorgegebene Blutzuckerrichtwert von 112 mg/dl Nüchternplasmoglukose liegt im mittleren Bereich des von den nationalen Diabetesleitlinien, der AkdÄ, DDG und NVL, empfohle-

nen Zielwertkorridors von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Weiterhin lag die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt, und eine Titration war nur dann vorzunehmen, wenn nicht das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Tatsächlich lagen die Werte der Patienten direkt vor der Titrationsentscheidung im Glimepiridarm im Mittel bei 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose und damit eindeutig über der im IQWiG-Bericht kritisierten Schwelle von 112 mg/dl. Das heißt, wir hatten im wirklichen Studiendesign die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt bei 149 mg/dl und nicht bei 112 mg/dl, also dem kritisierten Wert. Es wurde also sehr konventionell titriert.

Die Tatsache, dass im Durchschnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie vergingen, lässt keinen unmittelbaren Zusammenhang erkennen.

Zusammenfassend kann auf Basis der verfügbaren Daten gerade nicht davon ausgegangen werden, dass das gewählte Titrationsschema zu straff gewählt wurde und Hypoglykämien provoziert haben könnte.

In meinem dritten Punkt möchte ich auf die Frage eingehen, inwieweit die in der Zulassungsstudie gewählte Glimepiridtitration gegenüber einer fixen Dosierung mit Vildagliptin einen fairen Vergleich bezüglich der Hypoglykämien und unerwünschten Ereignisse ermöglicht. Unsere Daten zeigen, dass die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen zugunsten von Vildagliptin wirkstoffspezifisch sind und nicht auf die gewählten Titrationsregime zurückgeführt werden können. Dies zeigen im Wesentlichen folgende Punkte. Der Unterschied in den HbA1c-Kurven lag im ersten Studienjahr im Mittel unter 0,2 und im zweiten Studienjahr unter 0,1 Prozent und ist nicht von klinischer Relevanz. Aber auch wenn man durch eine HbA1c-Adjustierung, was wir getan haben, die HbA1c-Unterschiede vollständig ausschließt, treten unter Vildagliptin 92 Prozent und damit signifikant weniger Hypoglykämien und signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf als unter Glimepirid. Das Hazard Ratio liegt hier bei 0,08.

Diese Ergebnisse sind Teil einer neuen Analyse, die wir auch dabeihaben und gerne diskutieren können. Sogar die Frage, wie die Ergebnisse ausgesehen hätten, wenn neben Vildagliptin auch Glimepirid als fixe Dosierung eingesetzt worden wäre, können wir auf Basis von 700 Patienten beantworten, bei denen die Startdosierung im Studienverlauf nicht weiter hochtitriert wurde. Es traten signifikant weniger Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse unter Vildagliptin im Vergleich zu einer konstanten 2-mg-Dosierung Glimepirid auf. Hierbei lag das Hazard Ratio bei 0,05, das heißt 95 Prozent weniger Hypoglykämien unter Vildagliptin.

So viel zu den inhaltlichen Punkten. Ich gebe an Herrn Kress weiter, der das zusammenfassend darstellen kann.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Zusammenfassend kann man sagen, dass die vorgelegte Analyse und die Argumente unserer Meinung nach zeigen, dass die Verwendung von Glimepirid in der Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen und dass die Zulassungsstudie darüber hinaus geeignet ist, die Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin zu zeigen. Daher sehen wir einen patientenrelevanten beträchtlichen Zusatznutzen für Vildagliptin aufgrund der Ergebnisse in den Endpunkten Hypoglykämien sowie Hypoglykämien höheren Schweregrades, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse.

Erlauben Sie mir noch einen letzten Satz. Das IQWiG fordert auf Seite 5 des Bewertungsberichts für Vildagliptin plus Metformin, dass die Patientenpopulation der Zulassungsstudie für

die Bewertung der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin auf Patienten mit einer Metformindosis von mindestens 1.700 mg zu beschränken ist, weil das der Zulassung entspricht. Dem sind wir in unserer schriftlichen Stellungnahme nachgekommen. In Tabelle 7 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt. Diese belegen ebenfalls den Zusatznutzen für die fixe Kombination aus Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Können Sie die Analyse, die Sie ansprechen und die Sie wohl dabeihaben, zur Verfügung stellen, das heißt dem Haus geben? Oder wollen Sie das nur diskutieren?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Natürlich können wir Ihnen die Daten zur Verfügung stellen. Wir werden Ihnen die in schriftlicher Form schnellstmöglich nachliefern. Ich denke, das ist in den nächsten ein bis zwei Tagen möglich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bevor wir in die Diskussion einsteigen, stelle ich für das Protokoll fest, dass nach meiner Sicht auch Herr Professor Matthaei mittlerweile nicht mehr da ist. Es fehlen also drei Personen.

Wir können jetzt in die Diskussion einsteigen. Das IQWiG ist mehrmals angesprochen worden. Mich würde interessieren, Herr Kaiser, wie Ihre Positionierung ist, insbesondere zu dem Thema Startdosis und 2 mg und Ihre Kritik daran, und gleichzeitig zu dem Hinweis auf das Schreiben des BfArM, dass die zulassungskonforme Anwendung gewährleistet ist. Ich würde Sie bitten, dazu Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Kaiser: Ich nehme dazu gerne Stellung. Wenn man sich die Fachinformation anschaut, besteht das Problem, dass man das eine oder das andere daraus lesen kann. Insofern ist es eine neue Information, die vom BfArM gekommen ist. Denn die Dosierung, die für 1 mg beschrieben worden ist, ist in der Fachinformation nicht auf die Monotherapie festgelegt worden, sondern sie ist eine Dosierung, die für Glimepirid als solches angegeben wird. Sie steht also nicht nur in der Monotherapie, sondern für Glimepirid.

Jetzt hat das BfArM als zuständige Zulassungsbehörde die Interpretation der Fachinformation dahin gehend vorgenommen, dass es sagt, auch die 2 mg Startdosis, die dort verwendet wurden, entsprachen der Zulassung. Wir haben übrigens in dem Bericht aufgrund der unklaren Formulierung in der Fachinformation ganz bewusst nicht geschrieben, das sei nicht zulassungskonform, sondern: anders als in der Fachinformation empfohlen. Das können Sie als Semantik empfinden; es ist aber keine Semantik.

Was Sie sagen, ist kein formales Argument. Sie haben eben gesagt, das IQWiG hätte das formal gesagt. Es geht hier nicht um formale Dinge, sondern es geht um ganz relevante inhaltliche Dinge. Wenn Sie die BfArM-Stellungnahme weiterlesen, dann finden Sie dort: Welche konkrete Dosis, 1 mg oder 2 mg, bei den individuellen Patienten gewählt wird, wird der behandelnde Arzt zusammen mit dem Patienten entscheiden. – Das ist in Ihrer Studie nicht gemacht worden. Dort wurde zwanghaft jeder Patient unabhängig vom HbA1c-Wert und unabhängig vom daraus resultierenden Hypoglykämierisiko direkt auf 2 mg eingestellt. Wenn Sie in Ihrer Studie vorgesehen hätten, dass man mit 1 mg oder 2 mg, abhängig davon, wie das Risiko von den Ärzten eingeschätzt wird, starten könnte, hätten Sie eine andere inhaltliche Sachlage. Sie haben also ein inhaltliches Problem beim Start.

Gleiches gilt für die Titration. Dass den Patienten, wenn sie von 2 mg nur auf 4 mg titriert werden können, eventuell eine weitere Dosistitration auf 3 mg vorenthalten wird, weil der Arzt das Hypoglykämierisiko beim Sprung von 2 mg auf 4 mg als zu hoch einschätzt, ist ein Problem dieser Studie. Das heißt, Sie haben ein Interpretationsproblem dahin gehend, dass Sie nicht wissen, ob Sie überhaupt eine Nichtunterlegenheit Ihrer Therapie nachweisen können. Sie haben nämlich die Möglichkeiten der Sulfonylharnstofftherapie hier gar nicht vollständig ausgeschöpft. Noch einmal daran denkend, was eben im Zusammenhang mit den Sulfonylharnstoffen diskutiert worden ist, wäre ich sehr verwundert, wenn eine der hier vertretenen Fachgesellschaften sagen würde: Es ist in Ordnung, dass man bei jedem Patienten zwingend mit 2 mg startet und bei jedem Patienten, wenn man titriert, auf 4 mg geht. So kritisch, wie die Sulfonylharnstoffe eben diskutiert worden sind, würde ich erwarten, dass die Fachgesellschaften – DDG, die AkdÄ nehme ich als Fachgesellschaft mit hinein, die DEGAM – sagen würden: Eigentlich würde man mit den Sulfonylharnstoffen individuell ein wenig vorsichtiger umgehen und nicht zwingend einen doppelten Titrationsschritt machen, sondern einen einfachen Titrationsschritt zumindest ermöglichen. Vielleicht können – nur als Anregung – die Fachexperten etwas dazu sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich greife das auf. Bevor jemand von Novartis antwortet, würde ich gern Herrn Professor Müller-Wieland fragen, wie er das sieht.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Selbstverständlich kann ich Ihrer Argumentation folgen, auch die wissenschaftliche Fachgesellschaft, Ihnen und natürlich auch dem Studiendesign. Ich glaube, wir sind einfach an dem Thema: Ist es so, dass das Studiendesign zu 100 Prozent das widerspiegeln soll, was in der klinischen Praxis der eine so und der andere so macht, oder ist es so, dass die Fragestellung ist, ob diese Therapie hypoglykämiesicherer ist als eine mit Sulfonylharnstoff? Dieses Studiendesign zeigt durchaus eine Evidenz, die wiederum in der Gesamtbeurteilung zu berücksichtigen ist. Selbstverständlich wird der eine oder andere mit 1 mg einsteigen, mit 3 mg einsteigen, die Dosierungen vielleicht etwas anders machen. Aber wie Sie schon festgestellt haben, ist das dem behandelnden Arzt relativ frei überlassen. Ich glaube, das ist die falsche Fragestellung. Die Fragestellung ist nicht, das praktische Geben zu verifizieren, die Fragestellung ist hier: Ist die Therapie hypoglykämiesicher? Und: Sollte die Evidenz, die durch diese Studie gegeben worden ist, in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden? Das ist die Frage. Das, denken wir, sollte man tun.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wille oder Herr Professor Niebling, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde aus Sicht der AkdÄ ganz ähnlich einschätzen, wie von Herrn Kaiser vom IQWiG dargestellt, dass die individuellen Therapiemöglichkeiten von der Sulfonylharnstofftherapie nicht optimal ausgenutzt worden sind. Dass in allen Studien, die wir besprechen, eine normnahe Blutzuckereinstellung als Prinzip für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, angestrebt wird, ist – ich wiederhole das – nach derzeitigem Stand, nach den Leitlinien ein Verfahren, das für die allgemeine Versorgung der Patienten nicht mehr adäquat ist. Im Grunde kranken alle Studien daran. Es ist halt gemacht worden, vielleicht auch aus verständlichen Gründen; denn die Konzeptionierung der Studien ist schon länger her. Die Erkenntnis, dass es heute nicht mehr so gemacht werden sollte, ist vielleicht nicht ganz so alt.

Das IQWiG hat für die Bewertung auch beim Sitagliptin immer den schönen Satz gebracht: Ein Zusatznutzen – gering, erheblich, wie auch immer – ist für die Situation nachweisbar – bei Sitagliptin –, wenn man eine normnahe Blutzuckereinstellung anstrebt. Wenn das nicht der Fall ist, so wie es heute eigentlich üblich ist, zumindest nicht für alle Patienten und nicht systematisch, dann ist ein Zusatznutzen nicht erkennbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Herr Dworak, ich möchte zunächst die Vertreter der Fachgesellschaften ansprechen, zuerst Herrn Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Ich vertrete heute auch den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, die auch eine Stellungnahme eingereicht haben und heute nicht vor Ort sein können.

Ich möchte zur Thematik Sulfonylharnstoffe vorausschicken – das gilt auch für die Diskussion, die wir zu dem vorherigen Präparat bereits angeschnitten haben –: Wir haben bis heute keinen Nutzenbewertung für irgendeinen Sulfonylharnstoff vorliegen. Wir gehen immer davon aus, als wüssten wir hier: Wie sollten wir optimal starten, wie sollten wir optimal titrieren, wie sollten wir hier vorangehen? Wir haben dazu keine Datenlage. Wir beziehen uns auf die Fachinformation. Wir haben das Schreiben vom BfArM. Ich kann auch anmerken, dass die FDA beispielsweise als initiale Dosierung „1 mg oder 2 mg“ empfiehlt; hier geht man mit einer Dosierungsempfehlung konkret vor. Meines Erachtens ist das aber für das Ergebnis der Studie, über die wir gerade sprechen, gar nicht so relevant gewesen. Wir sehen, dass auch die Patienten, die initial hohe HbA1c-Werte hatten, die schlecht eingestellt gewesen waren, genau die gleiche Hypoglykämierate aufwiesen wie die, die initial niedriger oder normnäher eingestellt gewesen sind. Die Hypoglykämieproblematik zieht sich durch alle Gruppen von Diabetikern, unabhängig von der Höhe des HbA1c-Wertes. – Das auch mit Blick auf Ihren Kommentar, Professor Wille.

Wir sehen auch aus vielen anderen Untersuchungen, dass der HbA1c-Wert mit Blick auf das Hypoglykämierisiko keine Rolle spielt. Daher bitte ich, die Ergebnisse in der Gesamtschau zu sehen. Auch hier haben wir eine Substanz, die per se keine Unterzuckerungen hervorrufen kann. Wir sollten uns nicht auf rein akademische Diskussionen verlassen, sondern wirklich die Klinik berücksichtigen; denn das ist, denke ich, das, was letztlich die Aussage bringt. Hier ist die Dosierung so gewählt worden. Wäre sie anders gewählt und die Titration anders erfolgt, hätte man möglicherweise ebenso Kritikpunkte anbringen können. Deshalb ist es in unseren Augen ein formales Kriterium, das zum Ausschluss bzw. zur Nichtberücksichtigung dieser Studienergebnisse geführt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Schnell. – Herr Dr. Defér.

Herr Dr. Defér (Arzt für Allgemeinmedizin): Ich spreche als Kassenarzt, für keine Vereinigung. Ich bin Allgemeinmediziner, habe eine große Kassenarztpraxis. Ich bin sehr dankbar, dass ich hier sein kann. Es ist für mich als Arzt interessant, dass hier der Patientennutzen so wenig im Gespräch ist. Ganz wichtig aus meiner Sicht: Wir sprechen hier über möglichen Zusatznutzen, nicht über die Zulassung von Präparaten. Diese Präparate sind alle zugelassen. Für mich als Kassenarzt ist entscheidend: Welchen Nutzen hat das Präparat für den Patienten? Da ist bei den DPP-4-Hemmern ein ganz wichtiger Nutzen, dass ich das Vildagliptin bei der moderaten und auch bei der schweren Niereninsuffizienz einsetzen kann. Die Niereninsuffizienz ist eines der Hauptprobleme in der Altersmedizin. Dass wir uns in

Deutschland mit Altersmedizin beschäftigen müssen, sollte allen klar sein. Die Prävalenz der Niereninsuffizienz bei über 70-jährigen Patienten liegt bei 40 bis 45 Prozent. Diabetes ist eine Haupterkrankung für die Niereninsuffizienz. Sulfonylharnstoff, insbesondere Glibenclamid, ist bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 Prozent überhaupt nicht mehr zugelassen, es ist kontraindiziert. In diesem Fall kann ich aber Vildagliptin einsetzen. Die EMA hat dazu grünes Licht gegeben, hat sich dazu geäußert, dass sie kein Risiko sieht, Vildagliptin bei schwerer Niereninsuffizienz einzusetzen.

Die Punkte Gewichtsneutralität und das nicht bestehende Hypoglykämierisiko sind ganz klare Zusatznutzen der gesamten Gruppe. Ich habe in meiner Tätigkeit seit 1987 als Arzt zunächst an der Universitätsklinik in Dresden und später in der Praxis sehr häufig Patienten gehabt, die unter Glibenclamid mit vorsichtiger Dosierung solche protrahierten Hypoglykämien hatten. Das ist eine ganz andere Hypoglykämie als unter Insulin. Wenn ich jetzt ein Präparat in der Medizin habe, diese Dinge zu vermeiden, dann ist das für mich ein außerordentlich großer Zusatznutzen. Da muss ich an Professor Matthaei erinnern, der hier gesagt hat: Wir haben Patienten, da funktioniert das, denen geht es gut, die werden ordentlich therapiert, die haben keine Hypoglykämien, wir müssen nicht ständig den Blutzucker messen. Das sind doch alles ganz wunderbare Dinge. – Da verstehe ich allerdings auch die Patientenvertreterin nicht, wenn sie hier sagt: Das Risiko für eine Pankreaserkrankung ist ja nicht vom Tisch, und das können wir nicht kleinreden. – Bei keinem Präparat wissen wir, welche Risiken und Probleme in späteren Jahren auftreten. Dann können wir überhaupt keine Medizin mehr machen. Das müssen wir sehen. Wenn wir jetzt dieses Spektrum der Diabetestherapie auf Sulfonylharnstoffe und Metformin einkürzen, wo wir zwischenzeitlich mit Laktatazidosen eine Kontraindikation für eine generelle Anwendung haben, dann sehe ich für die Patienten, die ich vertreten muss, für die ich jeden Tag an der Front stehe, ziemlich schwarz. – Vielen Dank, dass Sie mich angehört haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Defér, herzlichen Dank. Ich widerspreche Ihnen aber ganz formell, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen für Patienten. Es geht ausschließlich darum. Sie haben selbst das Wort Zusatznutzen in den Mund genommen. In dem Wort Zusatznutzen steckt auch der Nutzen. Wenn die Patientenvertretung sich um die Dinge kümmert, insbesondere um die Frage: Sind mit einem Präparat Gefahren verbunden, sind damit Nachteile und Risiken verbunden?, ist es – neben vielen anderen – die ureigenste Aufgabe insbesondere der Patientenvertretung, sich darum zu kümmern. Ich widerspreche Ihnen ausdrücklich, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen. Es geht hier *nur* darum. – Trotzdem danke für die Stellungnahme.

Herr Dworak, ich gehe davon aus, Sie wollen sich jetzt zum Thema äußern. Ich habe ganz bewusst erst die Fachgesellschaften zu Wort kommen lassen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich würde das gern zusammenfassen und in Bezug auf die Punkte von Herrn Kaiser vielleicht ein paar Informationen von unserer Seite geben.

Wir haben gehört, dass sowohl die Fachinformation als auch das BfArM als Zulassungsbehörde keine Einwände sowohl gegen die 1 mg als auch gegen die 2 mg für die Startdosierung haben. Ich glaube, es ist wichtig, dass wir schauen: Welche Patienten haben wir behandelt? Wir hatten in der Studie Patienten mit keinem hohen Risikoprofil. Es war ganz wesentlich, bezüglich des Einsatzes des Glimepirid festzuhalten, dass die Prüfärzte das Hy-

poglykämierisiko in Betracht ziehen mussten, dass sehr vorsichtig titriert wurde bei einem mittleren Blutzucker von 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose, was sehr konservativ ist, und dass andere Zulassungsbehörden eine Dosierung von 1 mg bis 2 mg sogar empfehlen.

Ich glaube aber, wichtig ist noch, zu erwähnen, dass die Zusatzanalysen, die wir in der Stellungnahme und auch im Dossier eingereicht haben, zeigen, dass die Hypoglykämien in keinem Zusammenhang mit der jeweiligen Titration stehen. Wir haben im Schnitt 58 Tage zwischen der Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie.

Zum Zweiten haben wir uns Patienten angesehen, die konstant auf einer stabilen Dosis durchlaufen. Hier haben wir auch zu 95 Prozent mehr Hypoglykämien unter Glimepirid als unter Vildagliptin. Bei Patienten, die mit Titration stabil waren, gab es den gleichen Effekt: viel mehr Hypoglykämien unter dem Glimepirid als unter dem Vildagliptin.

Schauen wir uns jetzt an: Wie sieht es im Versorgungsalltag aus? Wir haben uns aktuelle IMS-Daten angeschaut. Wir haben gesehen, dass von den Patienten, die mit Metformin ausreichend therapiert sind und einen Sulfonylharnstoff bekommen, 48 Prozent eine Dosierung von 1 mg bis maximal 2 mg bekommen und über 50 Prozent, genau 53 Prozent, eine Dosierung von 2 mg oder mehr als Startdosierung. Das heißt, die Studie spiegelt zum Teil einen großen Patientenanteil des Real Life, der alltäglichen Bevölkerung wider.

Zum anderen möchte ich Daten aus einer großen Observationsstudie mit über 45.000 Patienten erwähnen, die wir vor kurzem publiziert haben. Auch bei dieser Studie ist es so, dass die Patienten bezüglich der Endpunkte Hypoglykämien, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse im direkten Vergleich gegen Sulfonylharnstoffe signifikante Vorteile haben.

Zusammenfassend: Wir sind fest der Meinung, dass die Studie, die wir eingereicht haben, und alle anderen Studien, die wir im Dossier eingereicht haben, einen signifikanten Vorteil bezüglich der Hypoglykämien zeigen, unabhängig von der Titration und unabhängig vom HbA1c-Wert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bevor ich Frau Bickel das Wort erteile, Herr Kress, an Sie der Hinweis: Es gibt auch andere Themen, die Sie in der schriftlichen Stellungnahme angesprochen haben: das Thema Design der Insulin-Studien, Kritik des IQWiG daran oder Fixkombination Vildagliptin/Metformin. Ich spreche es nur an – Herr Lang hat im letzten Kapitel dieses Thema teilweise angesprochen –, damit nicht irgendetwas untergeht. Wenn Sie Bedarf haben, sich dazu zu äußern, können Sie später darauf zurückkommen. Das ist von mir aus als Erinnerung gedacht, damit kein Thema in dieser größeren Anhörung untergeht. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Mich interessiert hier wie bei den Studien mit Sitagliptin, wie die durchschnittliche Glimepiriddosierung in Ihrer Studie war.

Die zweite Frage ist: Sie hatten eben schon ausgeführt, der Arzt dürfte auftitrieren, wenn der Wert für Nüchternblutglukose über 100 mg/dl war. Das ist schon ein Unterschied zu 110 mg/dl, die sonst in den Studien von Linagliptin usw. waren. Was gab es darüber hinaus für Kriterien für den Arzt, wann er hochdosieren durfte? Das hat der Hersteller von Sitagliptin umfangreich ausgeführt. Es würde mich auch noch interessieren, was für Kriterien das waren.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich will die Frage gern beantworten. Das sind auf jeden Fall sehr wichtige Punkte, die Sie da ansprechen. Welche Kriterien haben wir für die Dosierung festgelegt? Es war so, dass wir dem Arzt freigelassen haben, wann er titrieren soll und wann nicht, basierend auf seiner individuellen Einschätzung des einzelnen Patienten. In dem Protokoll wurden Richtwerte vorgegeben und Empfehlungen gegeben, aber die finale Entscheidung, wann titriert werden sollte, lag beim Prüfarzt.

Zum anderen wurde im Protokoll fest definiert – das wurde auch vom BfArM erwähnt –, dass eine Titration nur dann vorgenommen werden sollte, wenn kein Risiko für eine Hypoglykämie bestand. Wir haben gesehen, dass die Werte, die wir als Richtwerte angegeben haben – Sie nannten die 110 mg/dl; bei Nüchternplasmoglukose sind es 112 mg/dl –, Werte waren, die innerhalb der mittleren Spannbreite der Leitlinien liegen. In den aktuellen Leitlinien – ich denke einmal an die NVL, die Konsultationsfassung, die vor kurzem verfügbar war und bald wieder verfügbar sein wird – haben wir einen Spannbereich von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Da ist der Wert von 112 mg/dl Nüchternplasmaglukose oder auch der Blutglukosewert, den wir angegeben haben, genau im mittleren Bereich.

Was aber tatsächlich in der Studie passiert ist – ich glaube, das ist das Entscheidende –, ist, dass die Ärzte sehr vorsichtig titriert haben, den Patienten nicht willkürlich einer Hypoglykämie aussetzen wollten und wir im Schnitt Werte von 149 mg/dl hatten. Das heißt, es wurde sehr wohl von den Ärzten in Betracht gezogen, ob die Patienten ein Hypoglykämierisiko haben oder nicht. Man ist sehr vorsichtig damit umgegangen und hat die Patienten sehr vorsichtig dementsprechend eingestellt. Ich glaube, es ist das Entscheidende, dass wir hier festhalten können: Man hat die Patienten nicht willkürlich den Hypoglykämien ausgesetzt.

Zu dem ersten Punkt, den Sie genannt haben – um das abzuschließen –: Über die zwei Jahre lag die durchschnittliche Dosierung bei ungefähr 4 mg. Das war über den zeitlichen Verlauf konstant. Ganz am Ende waren es bei einigen Patienten 4,5 mg. Das waren so die Durchschnittswerte. – Hat das Ihre Frage adressiert?

(Frau Bickel: Ja!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zur Wiederholung. Zu dem, was ich am Anfang zu dem Titrationsschritt 2 mg auf 4 mg gesagt habe: Sie sagen, dass 149 mg/dl ein Anzeichen für eine vorsichtige Titration ist. Genauso wahrscheinlich ist, dass Ihr Studiendesign verhindert hat, dass man Titrationsschritte vorgenommen hat, die in der Realität vorgenommen worden wären, nämlich von 2 mg auf 3 mg. Daraus resultiert der höhere Nüchternglukosewert, den Sie im Mittel haben, auch im Vergleich zu anderen Studien.

Ich würde Herrn Müller-Wieland ganz entscheidend widersprechen. Hier geht es nicht um konzeptionelle Überlegungen bei dieser Bewertung, ob etwas hypoglykämiesicher ist oder nicht, sondern wir wollen natürlich wissen – sowohl wir als IQWiG, aber ich denke, auch der Gemeinsame Bundesausschuss –, ob es einen Nutzen in der konkreten Anwendung für den Patienten gibt. Da macht man keine künstlichen Situationen, die man in der Realität so gar nicht machen würde. Man würde doch den Ärzten nicht vorschreiben: Du hast ab sofort nur noch Pillen mit 2 mg, 4 mg oder 6 mg; etwas anderes kannst du nicht nehmen. Das würde man nicht machen. Das heißt nicht, dass es für einzelne Patienten die richtigen Titrationsschritte sind, völlig richtig. Aber das haben Sie in Ihrer Studie nicht gemacht. Sie haben es

über alle Patienten drübergelegt, komplett, mit niedrigem HbA1c-Ausgangswert, mit hohem HbA1c-Ausgangswert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, was heißt „drübergelegt“?

Herr Dr. Kaiser: „Drübergelegt“ heißt, es musste für alle Patienten diese Titration gewählt werden und keine andere. Der Arzt konnte dann entscheiden, ob er von 2 mg auf 4 mg geht. Er konnte aber nicht entscheiden, ob er mit 1 mg startet oder ob er von 2 mg auf 3 mg geht. Das war in Ihrer Studie nicht möglich. Das hat mit der Realität nichts zu tun.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille, Sie nicken. Wie sehen Sie das?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte nur beipflichten; das war mein Nicken. Es ist schon wiederholt gesagt worden. Ich habe vorhin die Position der AkdÄ dargestellt, dass wir die Sichtweise des IQWiG in diesem Punkt voll nachvollziehen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Es geht nicht darum, ob ich die Sichtweise des IQWiG nachvollziehen kann. Es geht darum, ob das IQWiG im Moment – deswegen möchte ich deutlich widersprechen – definiert, was die Versorgungsrealität ist. Die etwas individuelle Auslegung der Nationalen Versorgungs-Leitlinie vonseiten des Herrn Wille sollten wir nicht neu diskutieren – das haben wir im ersten Teil schon gemacht –: Was ist ein gut eingestellter Patient, was ist ein schlecht eingestellter Patient? Die Frage beim Zusatznutzen ist, ob das Therapiekonzept, wenn man Hypoglykämie als eine klinisch relevante Nebenwirkung nimmt, weniger Hypoglykämien macht. Insofern sollte man sich die Daten sehr genau anschauen. Ein wichtiger Beitrag ist die HbA1c-adjustierte Bewertung. Wenn die HbA1c-adjustierte Bewertung ebenfalls zeigt, dass die Therapie – davon geht man vom pharmakologischen Prinzip her auch aus – hypoglykämiesicher ist, dann ist es zumindest ein deutlich günstiger Effekt beim Nebenwirkungsprofil. Das ist in aller Regel, zumindest im Methodenpapier, als ein geringer Zusatznutzen zu bewerten, und das ist die Einstellung der DDG.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Dr. Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich möchte dazu ergänzend ausführen. Herr Kaiser hat erwähnt, dass das, was wir in dieser Studie gemacht haben, nicht den Versorgungsalltag abbildet. Ich hatte kurz davon gesprochen, dass wir anhand der IMS-Daten schon sagen können, dass über 50 Prozent der Patienten mit dieser Dosierung starten. Über 50 Prozent der Patienten starten mit einer Dosierung 2 mg oder mehr. Das heißt schon, dass wir Patienten haben, für die das im Versorgungsalltag durchaus eine adäquate Dosierung sein kann.

Zum anderen ist wichtig, festzuhalten, dass wir, auch wenn wir in dieser Studie Patienten hatten, die überhaupt nicht titriert wurden, trotzdem einen signifikanten Unterschied bei den Hypoglykämien gesehen haben. Man kann sich natürlich streiten, wie es gerade von Herrn Professor Müller-Wieland gesagt wurde: Ist diese Anfangsdosierung korrekt, oder ist sie nicht korrekt? Wie kann ein Patient in einer Studie titriert werden? Da gibt es sicherlich viele Ausführungen. Es gibt für jegliche Ausführung Pros und Kontras. Hier ist wichtig, festzustellen: Haben wir hier einen fairen Vergleich, und können wir anhand des dargestellten Studiendesigns einen Rückschluss darauf ziehen, ob die Hypoglykämien und unerwünschten

Ereignisse wirklich an der Titration lagen, oder ist es ein wirkstoffspezifischer Effekt, den wir haben? Wir haben zig Analysen eingereicht, die zeigen, dass es sich hier um einen wirkstoffspezifischen Effekt handelt. Ich glaube, das ist wichtig, festgehalten zu werden. Wie gesagt, Patienten, die nicht hochdosiert wurden, hatten mehr Hypoglykämien. Patienten, die im Studienverlauf konstant waren, hatten signifikant mehr Hypoglykämien unter Glimepirid.

Um auf die Sicherheit der Patienten zurückzukommen: Der Prüfarzt konnte jederzeit die Patienten heruntertitrieren, wenn das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Das haben nur sehr wenige Ärzte mit den Patienten gemacht. Das muss man, glaube ich, festhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Eichele, Sie wollen sich dazu melden?

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Ich möchte die Ausführungen von Herrn Dworak ergänzen. Es geht sehr stark um die Titrationsphase: Wie wurde titriert? Herr Dworak hat die Analysen schon angedeutet. Wir haben Analysen gefahren, die die Titrationsphase komplett ausblenden, das heißt, zum einen nur das zweite Studienjahr betrachten oder den Zeitraum ab 16 Wochen. Ab diesem Zeitraum finden kaum noch Titrationen statt. Das heißt, hier kann man davon ausgehen, dass keinerlei Effekte, ob 2 mg oder in welcher Art titriert wurde, noch einen Einfluss haben. Auch für diese Studienphasen haben wir den signifikanten Vorteil hinsichtlich der Reduktion des Risikos von Hypoglykämien. Die Daten haben wir der Stellungnahme beigefügt. Sie finden sie im Anhang. Ich denke, das bekräftigt den Zusatznutzen, den wir für Vildagliptin hinsichtlich des Schutzes vor Hypoglykämien haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will von der Titration wegkommen, aber bei der gleichen Studie bleiben. Im Endeffekt war es so, dass in beiden Gruppen, insbesondere unter dem Glimepirid, etwa 40 Prozent der Patienten einen mittleren HbA1c-Wert unter 7 hatten. Das ist als generelles Therapieziel – ich kann es nur wiederholen – nicht mehr entsprechend den europäischen Leitlinien und den Nationalen Versorgungs-Leitlinien in Deutschland und auch nicht den amerikanischen Leitlinien. Von daher ist Glimepirid für ein Therapieziel – normnahe Blutzuckereinstellung – eingesetzt worden, das nicht mehr adäquat ist. Ich kann es nur wiederholen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehme ich zur Kenntnis. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, ist das ein Thema, das den Ausschuss schon mehrfach beschäftigt hat: welche Bedeutung diesen Werten zukommt. – Herr Dworak, haben Sie sich zu diesem Thema gemeldet?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Genau, zu diesem Thema wollte ich ganz kurz etwas sagen. Wir haben es in der Stellungnahme bezüglich der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7 ganz klar ausgeführt. Hier war es so, dass wir es nicht als korrekt einschätzen. Dass Patienten mit einen HbA1c-Wert unter 7,0, was eben kritisiert wurde, nicht therapiert werden sollen, sehen wir anders. Die Konsultationsfassung der NVL nennt sowohl einen Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 als Therapiezielbereich. Ich glaube, es ist wichtig, hier auch die internationalen Empfehlungen heranzuziehen. Der ADA und der EASD unterstützen diese Position und empfehlen zum Teil noch niedrigere HbA1c-Zielwerte. Zum Beispiel werden für Patienten ohne signifikantes kardiovaskuläres Risiko Werte von 6,0 bis 6,5 empfohlen, wenn die Therapie mit keiner Hypoglykämie verbunden ist. Das ist zum Beispiel aus dem Positionspapier

der ADA/EASD-Fachgesellschaften. Der Wert von 7,0, den wir in der Studie als Cutoff nehmen, den Sie gerade erwähnt haben, liegt damit genau in der Mitte des empfohlenen Zielkorridors. Ich glaube, es ist auch wichtig, zu erwähnen, dass wir diesen Punkt schon in dem IQWiG-Bericht hatten. Wir sind davon überzeugt, dass das ein Punkt ist, der in der Studie adäquat beachtet wurde. Wir haben uns dennoch dazu entschlossen, hier Analysen einzureichen – die sind auch in der Stellungnahme –, Patienten nur anzuschauen, die einen HbA1c-Wert ≥ 7,0 haben. Das heißt, auch Patienten mit einem HbA1c-Wert 7,0 oder größer haben hier wieder die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen und dem Körpergewicht zugunsten von Vildagliptin. Hier haben wir auch die statistische Signifikanz für die Gruppe der Patienten über 7,0.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Faber, kurz und unmittelbar dazu.

Frau Dr. Faber: Sie sagten, Sie haben bei Sulfonylharnstoffen den HbA1c-Wert unter 7 angestrebt. Meine Frage ist: Welchen HbA1c-Wert haben Sie mit Vildagliptin angestrebt?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Was Sie sagen, kann ich gern beantworten. Es ist aber nicht so, dass wir in der Studie mit den Sulfonylharnstoffen einen HbA1c-Wert von unter 7 angestrebt haben. Wir haben gerade über die Einschlusskriterien geredet. Es war so, dass wir Patienten hatten, die mit einem HbA1c-Wert im Bereich von 6,5 aufwärts eingeschlossen werden konnten. Wir haben aber sowohl für die Gruppe der mit Vildagliptin Behandelten als auch der mit Glimepirid Behandelten keinen HbA1c-Zielwert vorgegeben. Es war nur so, dass auch anhand der Zulassung die beiden Medikamente unterschiedlich verabreicht werden. Vildagliptin wird in einer Fixdosis gegeben, zweimal pro Tag, und das Glimepirid wird, wie wir es der Fachinformation entnehmen können, in Titrationsschritten gegeben, man fängt mit einer niedrigen Dosierung an, titriert dann hoch, orientiert am glykämischen Blutzucker. Hier hatten wir den Richtwert, der vorgegeben war. Das heißt, wir haben beide Medikationen innerhalb der jeweiligen Fachinformation eingesetzt und nicht unterschiedlich in Bezug auf HbA1c-Werte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Faber, ausreichend beantwortet? – Okay. Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einen Punkt, den Sie in Ihrer Stellungnahme angesprochen haben; ich weiß aber nicht, ob Sie darauf jetzt eingehen wollten. Es ging um die Doppelerfassung von Hypoglykämie als Wirksamkeits- und als Sicherheitsendpunkt. Wollten Sie sich dazu noch äußern? Sie hatten Kritik geübt und gesagt, dass zurzeit der Intention-to-Treat-Ansatz stören würde, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. Vielleicht könnten Sie sich dazu äußern, wo Sie den Zusammenhang sehen. Dem konnte ich inhaltlich nicht folgen, weil für mich Intention-to-Treat etwas anderes ist, eher die Frage: Zähle ich Ereignisse da, wo randomisiert wurde?, und nicht die Frage: Erfasse ich sie doppelt als Sicherheits- und als Wirksamkeitsendpunkte? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Danke für die Frage. Es ist richtig, es ging hier um die Doppelzählung von Events, die kritisiert wurde. Wir wollten mit diesem Punkt lediglich adressieren, dass die Dokumentation, Erfassung der unerwünschten Ereignisse entsprechend den Vorgaben, wie sie in klinischen Studien erfasst werden müssen, erfasst wurden und deswegen keine Ereignisse ausgeschlossen werden sollten, insofern auch keine hypoglykämischen

Ereignisse ausgeschlossen werden konnten. Das ist hier der Punkt. Es war eventuell etwas irreführend. Es ging nicht um das ITT-Prinzip, sondern um das Prinzip der vollständigen Erfassung der unerwünschten Ereignisse und keine Verzerrung, indem ich hypoglykämische Ereignisse herausrechne. Das ist der Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Thema Doppelzählung angesprochen.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Es geht darum, unerwünschte Ereignisse adäquat, wie es gefordert ist, zu erfassen und man nicht verzerren darf, indem man Ereignisse herausrechnet.

Frau Dr. Müller: Ganz theoretisch gibt es unter bestimmten Bedingungen schon Möglichkeiten, aber eben nur vorab und geplant, mit Zustimmung. Das wollte ich dazu nur anmerken. Okay, der Punkt hat sich eigentlich erledigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das glaube ich jetzt auch. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Nachfrage zu den von Ihnen vorgelegten nachträglichen Auswertungen. Das eine ist ein Kommentar zu Ihrer Auswertung der Patienten mit einer konstanten Glimepiriddosis von 2 mg. Das ist ein nicht randomisierter Vergleich, denn Sie haben ein Merkmal, das sich durch den Studienverlauf und die Ergebnisse in der Studie verändert. Das sehen Sie auch an der Aufteilung der Gruppengrößen. Sie haben plötzlich eine Imbalance in den Gruppengrößen zwischen Vildagliptin und Glimepirid. Es ist höchst problematisch, hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Der zweite Punkt ist: Mich wundert, dass Sie die HbA1c-Werte in den Zusatzanalysen nicht vorgelegt haben. Es geht gerade darum, die Hypoglykämien unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte respektive besser der -verläufe über den Studienverlauf zu beurteilen. Können Sie sagen, warum Sie diese Analysen für diese Gruppen nicht vorgelegt haben? Denn möglicherweise sehen Sie bei unterschiedlichen HbA1c-Raten auch unterschiedliche HbA1c-Verläufe, die wieder ein Erklärungsmuster darstellen können. Denn die adjustierten Analysen, die Sie vorgelegt haben, sind wieder adjustierte Analysen, die nach einem Merkmal adjustieren, das im Studienverlauf entsteht, also höchst problematische Dinge.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Wir hatten die Darstellung in der Stellungnahme auf die aus unserer Sicht patientenrelevanten Endpunkte gewählt. Der HbA1c-Wert gehört nicht dazu. Ich stimme zu, dass man die Hypoglykämie natürlich in Relation zum HbA1c-Wert betrachtet. Das ist korrekt. Das hatten wir hier nicht gemacht. Ich kann gern schauen, dass ich die Daten beigefügt habe. Sie sind auf jeden Fall im Anhang zur Stellungnahme. In der Anlage, in der wir die kompletten Datensätze beigefügt haben, sind sie vorhanden. Ich kann versuchen, ob ich sie auf die Schnelle finde. Sie sind auf jeden Fall dem Paket der Stellungnahme beigefügt, nur in dieser kondensierten Darstellung der Stellungnahme direkt im Text nicht vorhanden, aber wir haben die Daten entsprechend beigefügt.

Herr Dr. Kaiser: Eine kurze Nachfrage. Ob es der B-GA wissen möchte, weiß ich nicht, aber aus meiner Sicht ist es jetzt nicht erforderlich, wenn die Informationen vorliegen. Die Frage ist aber: Da reichen nicht die Endwerte, die Werte am Studienende, sondern es geht um die

Verläufe. Haben Sie für alle diese Gruppen auch die HbA1c-Verläufe in Ihrer Anlage vorgelegt?

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Es sind auf jeden Fall die Veränderungen gegenüber Baseline vorhanden. Den kompletten Zeitverlauf graphisch dargestellt haben wir für diese Daten nicht. Wir können versuchen, das innerhalb der nächsten Tage nachzureichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, noch eine Nachfrage? Es wäre natürlich wünschenswert, das zu haben.

Herr Dr. Kaiser: Es ist nicht die erste Bewertung von oralen Antidiabetika. Wir hatten dieses Thema eben auch bei Sitagliptin, auch die Verläufe über den Zeitraum bezüglich des Entstehens von Hypoglykämien. Auch das müsste man natürlich gegeneinanderlegen können, also: In welchem Zeitraum entstehen Hypoglykämien? Ist das im Zusammenhang mit Titrationsphasen, ist das im Zusammenhang mit HbA1c-Unterschieden? Und die kann man nur mit einer Darstellung der Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf und HbA1c im zeitlichen Verlauf erkennen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Dazu kurz angemerkt: Wir haben einen großen Teil der Punkte, die Sie heute angesprochen haben, im Dossier drin. Es ist so, dass wir den einen Punkt angegeben haben, den Sie adressiert haben: Wann tritt eine Hypoglykämie überhaupt auf? Ich habe gerade erwähnt, dass im Schnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie liegen.

Um auf die HbA1c-Werte zurückzukommen: Es ist so, dass wir uns angeschaut haben, bei welchem HbA1c-Wert im Schnitt – diese Adjustierung, die wir vorgenommen haben – treten Hypoglykämien auf? Wir haben gesehen – das sind die Analysen, die wir nachreichen –, dass es hier keinen Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und den Hypoglykämien gibt. Diese Daten sind ganz wichtig, keine Frage. Wir haben sie zum Teil im Dossier drin, zum Teil in der Stellungnahme. Den Rest, den Sie noch brauchen, reichen wir natürlich nach.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre sehr gut. – Ich habe von mir aus noch eine Frage an die Vertreter der AkdÄ. Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will. Wir haben eben das Thema Nebenwirkung – sprich: Pankreatitis, Pankreaskarzinom – angesprochen: Gilt bei diesem Wirkstoff Ähnliches, wie wir es eben gehört haben? Herr Lang, ich schaue Sie noch einmal an. Sie sind sehr stark damit beschäftigt worden. Ist das ein Gruppenphänomen, das von der EMA angesprochen wird, oder wie ist das zu bewerten?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden das bis zum Beweis des Gegenteils als Gruppenphänomen einschätzen, mit aller Unsicherheit, die man hat. Die Daten sind unterschiedlich extensiv für die einzelnen Substanzen. Aber bis zum Beweis des Gegenteils würden wir das als Gruppeneffekt einschätzen und für die gesamte Gruppe ein entsprechendes Signal sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jedenfalls nicht wirkstoffspezifisch bezogen; das gilt für alles, was da ist.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Danke, Herr Vöcking. – Ich möchte zu der Frage der Auswertung zu den Patienten mit konstanter 2-mg-Dosierung noch etwas ergänzen. Wir hatten vorhin schon die HbA1c-Adjustierung angesprochen. Wir haben diese Adjustierung auch genau für diese Population vorgenommen, mit 2 mg konstanter Dosierung. Ebenfalls sehen wir hier die Robustheit der Ergebnisse. Das heißt, sowohl ohne Adjustierung habe ich ein Hazard Ratio von 0,04, als auch mit dieser Adjustierung ist das Hazard Ratio bei 0,05. Das heißt, wir haben über diese Analyse auch für diese Population den HbA1c-Effekt ausschließen können. Das möchte ich hier nur noch ergänzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, das nehmen wir zu Protokoll. – Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich habe den schriftlichen Stellungnahmen noch Themen wie Endpunkt Veränderung des Körpergewichts. Wollen Sie solche Themen noch ansprechen, nicht mehr ansprechen? Das ist nur meine Anregung, es soll nichts unterdrückt werden. Gibt es einen Bedarf, über die schriftliche Stellungnahme hinaus noch ein Thema anzusprechen? – Herr Dr. Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wir würden gern das Thema der schweren Hypoglykämien noch einmal ansprechen. Sie wurden nicht anerkannt, vor dem Hintergrund, dass da nicht nach Art der Fremdhilfe differenziert wurde. Das war für uns ein wenig merkwürdig, weil die Differenzierung sowohl in den nationalen als auch internationalen Leitlinien und der klinischen Praxis nicht üblich ist. Wir sehen es als wichtig an, hier noch einmal darauf hinzuweisen, dass alle schweren Hypoglykämien, die wir hier anbringen möchten, durch einen gemessenen Blutzucker bestätigt wurden. Das heißt, wir hatten zwei Faktoren, auf die wir uns beziehen. Zum einen war der Patient nicht mehr fähig, sich selbst zu helfen, also Fremdhilfe wurde benötigt. Zum anderen waren diese Ereignisse mit einem Blutzuckerspiegel dementsprechend belegt. Diese zwei Faktoren sind für uns ausschlaggebend dafür, eine Aussagekraft zu haben, dass es sich hier um schwerwiegende Ereignisse, also schwerwiegende Hypoglykämien handelt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, wollen Sie dazu etwas sagen? – Das lassen wir im Raum stehen, okay. Es geht zu Protokoll. – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Zum Punkt Definition oder Kategorisierung der Hypoglykämien noch eine weitere Ergänzung. Wir haben in unserem Dossier ebenfalls Daten zur Kategorie Hypoglykämien höheren Schweregrades. Das ist eine Kategorisierung, wie sie durch das IQWiG im Zusammenhang mit der Linagliptinbewertung aufgemacht wurde. Das umfasst Hypoglykämien, die als SAE, also schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, gewertet wurden, oder Hypoglykämien, die nicht schwerwiegend waren, aber durch Abbruch der Studienmedikation, Änderung der Studienmedikation oder Begleitmedikation gekennzeichnet waren. Diese Daten haben wir sowohl im Dossier als auch in den erweiterten Auswertungen in der Stellungnahme beigefügt. Ich möchte das hier nur ergänzen, weil diese Kategorie der Hypoglykämien in den Anhang der Nutzenbewertung durch das IQWiG keinen Eingang gefunden hatte, obwohl diese Kategorie in einer früheren Bewertung aufgemacht wurde. – Das nur zur Ergänzung. Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wir nehmen es zu Protokoll. – Ich sehe momentan keinen Frage- und Nachfragebedarf mehr, bei den Fachgesellschaften nicht, bei der AkdÄ nicht, bei den anderen pharmazeutischen Herstellern nicht. Gibt es bei Ihnen von der Firma Novartis noch einen Punkt, der anzusprechen wäre? Sonst würde ich allmählich zum Ende kommen. – Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Vielleicht noch ganz kurz als letzten Punkt. Ich möchte auf das Körpergewicht nicht ganz im Detail eingehen, weil diese Punkte – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie müssen nichts ansprechen, was ich erwähnt habe. Mein Anliegen ist nur, durchzugehen, wo es einen weiteren Bedarf gibt, und das anzusprechen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Diesen Punkt möchte ich bitte noch ganz kurz loswerden; denn ich glaube, es ist wichtig, ihn zu erwähnen. Wir reden beim Körpergewicht immer von Durchschnittswerten. Wir hatten im Anhang A des IQWiG-Berichts einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen Vildagliptin und Glimepirid zugunsten von Vildagliptin. Hier hatten wir einen Wert von 1,5 kg. Jetzt kann man natürlich sagen, 1,5 kg ist nicht relevant. – Das ist der eine Punkt.

Viel wichtiger ist, den anderen Punkt zu erwähnen. Wir hatten auch eine Responderanalyse laufen, um zu zeigen: Wie viele Patienten haben eine signifikante und auch klinisch relevante Körpergewichtsveränderung von 5 Prozent oder mehr? Das ist auch anhand der WHO-Kriterien ein akzeptierter Bereich. Hier haben wir gesehen, dass jeder fünfte Patient in den zwei Jahren unter Glimepirid eine klinisch relevante Gewichtsveränderung von mindestens 5 Prozent hatte. Bei einer Person mit 100 kg Körpergewicht ist das eine Zunahme von 5 kg in zwei Jahren, und das bei jedem fünften Patienten. Unter Vildagliptin war es nur jeder zwölfte Patient. Hier gibt es auch einen signifikanten Unterschied. Ich glaube, es ist aus Sicht der Patienten wichtig, zu erwähnen, dass für einen großen Teil der Patienten in Bezug auf den Endpunkt Körpergewicht signifikante Vorteile zugunsten des Vildagliptin vorliegen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann danke ich. – Ich glaube, wir können zum Schluss des zweiten Teils der Anhörung kommen. Ich stelle anheim: Wollen Sie sich noch einmal äußern, Herr Kress? Ein abschließendes Votum? Ich werde nicht Stellung nehmen – ich habe es eben schon gesagt –, nicht nach dem zweiten und auch nicht nach dem dritten Teil; das bleibt den Beratungen vorbehalten. – Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Danke. – Ich denke, es ist wichtig, festzuhalten, dass aus unserer Sicht die Verwendung von Glimepirid in unserer Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der Vergleichstherapie entspricht und dies vom BfArM auch so bestätigt wurde und dass wir der Auffassung sind, dass die Studie, so wie sie uns vorliegt, aussagekräftig in Bezug auf die Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin ist. Insbesondere wenn man durch statistische Berechnungen die Titrationsphase herausrechnet, zeigen sich nach wie vor Vorteile bei der Hypoglykämie bei Vildagliptin.

Als letzten Punkt: Diese Daten sind aus unserer Sicht auf die Fixkombination übertragbar, vor allen Dingen wenn man die Daten betrachtet, die man auf die 1.700-mg-Metformindosis beschränkt, die der Zulassung der Fixkombination entsprechen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Dann will ich diesen Anhörungsteil schließen. Ich bedanke mich ganz herzlich für die angesprochenen Aspekte. Ich glaube, auch dieser Teil der Anhörung hat gezeigt, wie wichtig es ist, nach einem schriftlichen Stellungnahmeverfahren die einzelnen Aspekte, die von besonderer Bedeutung sind, noch einmal anzusprechen. Ich glaube, ich kann Ihnen zusichern, dass das, was verschiedentlich genannt worden ist, sowohl beim ersten Anhörungsteil wie auch beim zweiten – ich gehe davon aus, auch im dritten –, bei verschiedenen Betrachtern, Beurteilern, die hinterher an der Entscheidung mitwirken, auf Interesse gestoßen ist. Von mir aus ganz herzlichen Dank! Ich bedanke mich für den zweiten Teil und würde dann diesen Teil schließen.

Ich bitte um Verständnis, wenn wir jetzt wieder eine 10-minütige Pause machen. Ein Großteil der hier Anwesenden sitzt seit 8 Uhr an einem Stück hier. Um die Aufmerksamkeit wieder zu schärfen und damit Sie, Herr Runge, unsere volle Konzentration haben, machen wir 10 Minuten Pause. – Danke.

(Kurze Unterbrechung)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir kommen zum dritten Teil der Anhörung:

Saxagliptin

Ich will ausdrücklich diejenigen noch einmal begrüßen, die lange ausharren mussten, bis sie zu Wort kommen. Ich begrüße Frau Dr. Pahor, Herrn Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca sowie Herrn Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb. Habe ich jemanden vergessen? – Nein.

Ich rege an, dass Sie wieder mit einem Grundsatzstatement beginnen. Ich greife jetzt nicht einzelne Punkte aus den schriftlichen Stellungnahmen heraus. Es hat wieder zahlreiche Stellungnahmen schriftlicher Art gegeben, angefangen von Ihnen selbst, der AkdÄ, der AG Pharmakoepidemiologie, Boehringer, Diabetes Gesellschaft, Forschergruppe Diabetes, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis und dem vfa.

Ich gebe zuerst AstraZeneca das Wort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Wir haben keine Pläne, die Anhörung heute zu filibustern, auch wir wollen nach Hause und werden uns entsprechend kurzhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe Zeit. Meine Geduld ist unendlich.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Sie ist mit zehn Stunden heute sicher schon ausreichend getestet.

Eine umfangreiche schriftliche Stellungnahme liegt Ihnen vor. Die Stellungnahmeverfahren haben laut Verfahrensordnung immer zum Ziel, zweierlei Aspekte zu beleuchten, zum einen die Erkenntnisse zu diskutieren, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben, und zum anderen die konkrete Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie. Zu den Erkenntnissen, die zeitlich nach Einreichen des Dossiers vorliegen, vielleicht zwei Punkte, die für diesen Kreis sicher relevant sind. Den einen haben wir heute schon gestreift, den Review der EMA zu den GLP-1-basierten Diabetestherapien. Ich sage an dieser Stelle, es ist ein iterativer Prozess der Nutzen-Risiko-Abwägung der Zulassungsbehörden. Das ist sicher keine Absolution einer ganzen Klasse. Wir werden weiterhin die Fälle verfolgen, die sich ergeben sollten oder ergeben haben. Ich werde es an dieser Stelle dabei belassen und diesen Teil hier nicht weiter vortragen, weil das heute schon diskutiert wurde.

Der zweite Punkt, der eben auch schon kurz anklang und der auch im Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin eine Rolle spielte, ist die in Kürze erfolgende Veröffentlichung der Ergebnisse der Endpunktstudie mit dem Akronym SAVOR.

Bevor wir diese beiden Punkte, also EMA-Review und die SAVOR-Studie, kurz andiskutieren, möchte ich anhand der einzelnen Anwendungsgebiete, auch mit Blick auf die Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie, Stellung nehmen. Im Segment Add-on Metformin gab es ja laut Beschluss vom 02.05. einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Fixkombination. Im Beschluss wurden nicht zuletzt aufgrund der zeitlichen Darstellung der Hypoglykämien, die heute streckenweise auch diskutiert wurden, und der Vermeidung einer relevanten Körpergewichtszunahme im Vergleich zu den SU diese Aspekte gewürdigt und führen unter anderem zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die zwei vorgelegten Studien für die Bewertung von Saxagliptin als Monosubstanz, um die es heute geht, in der Indikation Add-on Metformin sind identisch mit dieser Fixkombination.

Insofern gehen wir zunächst einmal davon aus, dass der G-BA im Sinne einer einheitlichen Bewertungspraxis auf Basis der gleichen Studien im gleichen Anwendungsgebiet zum gleichen Ergebnis hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens kommen wird, und der liegt eben in der relevanten und beschriebenen Vermeidung von Nebenwirkungen, hier insbesondere Hypoglykämien und Körpergewichtszunahme. Vielleicht nur am Rande – dies ist unsererseits in den schriftlichen Stellungnahmen diskutiert –: Wir sind anders als das IQWiG und wie es Herr Kaiser eben ausgeführt hat, schon der Meinung, dass wir Studien haben, die vergleichsweise ähnlich sind. Die Unterschiede zwischen Saxagliptin und Sitagliptin auch in den Studiendesigns sprechen unserer Ansicht nach nicht für einen Ausschluss der Saxagliptinstudien. An dieser Stelle nur die kurze Nebenbemerkung, dass die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin versus Sitagliptin laut Fachinformation gegeben ist. Dazu gibt es auch eine explizite Studie.

Auf der einen Seite geht es um die Frage des Ausmaßes des Zusatznutzens. Auf der anderen Seite ist jetzt die Frage: Was ist die Ergebniswahrscheinlichkeit? Sprechen wir immer noch von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen oder möglicherweise für einen Beleg oder einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen? Hierzu lässt sich sagen, dass wir die ausgewerteten Zielpopulationen ergänzt haben. Im Unterschied zur Fixkombination ist es so, dass wir bei der freien Kombination die Patienten, die eine Metformindosis von 1.500 mg bis < 1.700 mg erhalten haben, einschließen konnten; sie wurden für die Fixkombination herausgerechnet. Damit haben wir eine größere Fallzahl im betrachteten Patientengut und eine größere statistische Sicherheit, mit der wir unsere Aussagen treffen können. Nur zur Erinnerung: Die Fixkombination beinhaltet eine Fixdosis von 850 mg Metformin. Bei der zweimal täglichen Gabe sind das 1.700 mg pro Tag. Deswegen hatten wir für die letzte Bewertung der Fixkombination alle Patienten mit Dosen unter 1.700 mg ausgeschlossen.

Abschließend zu diesem Anwendungsgebiet möchte ich den Beschluss kommentieren. Ich zitiere aus dem G-BA-Beschluss vom 2. Mai:

> 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.

Hier können wir nun sagen, dass bei Betrachtung aller Studienpatienten der Unterschied in der Rate bestätigter Hypoglykämien auch in der Subgruppe der älteren Patienten, also der mit mindestens 75 Lebensjahren, signifikant ist. Im Saxagliptinarm hatten 1,4 Prozent der älteren Patienten eine bestätigte Hypoglykämie im Vergleich zu 17,1 Prozent der älteren Patienten im Glipizidarm. Die entsprechenden Konfidenzintervalle etc. liegen Ihnen vor.

Ein zweiter Grund, aufgrund dessen der G-BA in seiner Beschlussfassung die Ergebniswahrscheinlichkeit heruntergestuft hat, war:

> Des Weiteren erhielten Patienten in der Studie D1680L00002 auch nichtzulassungskonforme Metformin-Dosen (> 3000 mg); der Anteil dieser Patienten ist nicht abschätzbar.

So war der Beschluss. Auf diesem Wege – wir haben es auch schriftlich eingereicht –: Es betrifft genau n = 1, also einen Patienten pro Studienarm, also 0,3 Prozent des Patientengutes. Insofern glauben wir, dass aufgrund der größeren Fallzahl, die wir betrachten, der entsprechenden Ergebnisse, der höheren Sicherheit und der doch vernachlässigbar kleinen Zahl von n = 1 im Gesamtpatientengut der jeweiligen Studienarme die Herabstufung der Ergebniswahrscheinlichkeit nicht mehr gegeben ist, und plädieren dann für eine Aufwertung

Richtung Hinweis oder Beleg; dies wird sicher auch Gegenstand der Diskussion sein. – Dies zum Thema Add-on Metformin als Anwendungsgebiet.

Für das Anwendungsgebiet Add-on SU hatten wir einen indirekten Vergleich vorgelegt. Wir hatten es im Lichte der IQWiG-Kritik in der Stellungnahme umfangreich diskutiert. Wir verzichten hier auf weitere Ausführungen, möchten aber insbesondere um eine genaue Prüfung der vom IQWiG angestellten, aus unserer Sicht aber nicht ganz korrekten Interpretation der Zulassungserstreckung drängen. Dies vielleicht nur noch einmal als Bitte für die abschließende Beschlussfassung.

Das nächste Anwendungsgebiet ist Add-on Insulin. Hier wurde die von uns vorgelegte Studie zur Kombination mit Insulin gemäß den Vorgaben der EMA durchgeführt, um gezielt und isoliert die Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet von Saxagliptin als Add-on zu Insulin und gegebenenfalls Metformin zu belegen, wenn diese den Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrollieren. Ich zitiere aus den EMA-Guidelines – übersetzt –:

> Nach einer Insulin-Metformin-Dosisstabilisierungsperiode von vorzugsweise 8 Wochen sollten Patienten randomisiert werden, um entweder das untersuchte Arzneimittel oder Placebo für mindestens 26 Wochen zu erhalten.

Dann kommt das aus meiner Sicht Entscheidende:

> Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons.

Es ist also die ganz klare Empfehlung der EMA, die Insulindosierung in dieser Phase stabil zu halten und eben nicht anzupassen, wie es moniert wurde. Es ist jetzt eine philosophische Frage, ob das für die Nutzenbewertung der richtige Studienansatz ist, es ist aber nun einmal das, was wir aufgrund der strikten Vorgaben der EMA an Studien vorlegen müssen, um die Zulassung zu erreichen.

Im Vergleichsarm wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Als Beobachtung aus den bislang abgeschlossenen und laufenden Verfahren zu den oralen Antidiabetika zeigt sich, dass keine einzige der durchgeführten Zulassungsstudien in diesem Segment vom G-BA bzw. vom IQWiG als relevant für die vergleichende Nutzenbewertung eingestuft wurde. Daran sieht man, dass es eine strikte und systematische Ablehnung der von der EMA empfohlenen Studiendesigns gibt.

Ich habe an der einen oder anderen Stelle auch Zweifel, ob diese strikte Ablehnung so vom Gesetz- und Verordnungsgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wirklich intendiert gewesen ist, vor allen Dingen, wenn ich in einschlägigen Texten lese, dass „für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind“. Wie Sie auch der Stellungnahme entnehmen können, halten wir die Studie für berücksichtigungswürdig: Der Zusatznutzen von Saxagliptin besteht mit oder ohne Metformin in Kombination mit Insulin in einer signifikanten HbA1c-Senkung unter Einsparung der Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne eine signifikante Gewichtszunahme. Nach unserem Kenntnisstand werden die neueren Therapieoptionen in der ärztlichen Praxis gerade auch in diesem Anwendungsgebiet gerne und mit Erfolg eingesetzt.

Deswegen wäre es eine Überlegung, bei der Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Monosubstanz Saxagliptin für die sehr scharf abgrenzbare Teilpopulation von zum Beispiel niereninsuffizienten Patienten zu plädieren, bei

einer GFR von 30 ml/min bis 50 ml/min, die man mit Blick auf die möglichen Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen sicherlich nicht alle ausschließlich mit einer Insulindosiserhöhung therapieren würde. Dies würde aus unserer Sicht ein Signal für den Erhalt der therapeutischen Vielfalt in diesem Segment bedeuten und im Vergleich zum Fixkombinationsbeschluss aufgrund der hier nicht vorhandenen Metforminkomponente auch keinen Beschlusswiderspruch erzeugen. Wir wissen, dass in diesem Segment insbesondere das Metformin kontraindiziert ist und auch die Sulfonylharnstoffe mit Blick auf das Hypoglykämierisiko gerade bei schwerer Niereninsuffizienz keine Anwendung finden sollten. Bei Saxagliptin ist es so, dass dieses nur für Dialysepatienten kontraindiziert ist. – Dies zum Anwendungsgebiet Add-on Insulin.

Abschließend zum Anwendungsgebiet der Triple-Therapie. Das IQWiG sagt hier, dass die vorgelegten placebokontrollierten Studien grundsätzlich die Eignung für den indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Metformin plus SU plus Placebo haben, kritisiert jedoch, dass ein Teil der Studienpatienten mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid behandelt wurde. Wir haben hier ein kleines Déjà-vu. Wir hatten in diesem Kreis schon einmal die Glipizid-Diskussion, in der wir sehr begrüßt haben, dass der G-BA die Glipizid-Studien für die Bewertung herangezogen hat. Auch mit Blick auf Gliclazid gilt, dass der Wirkstoff in der Festbetragsgruppe „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ vorgesehen ist. Es besteht noch eine Zulassung in Deutschland. Insofern gehen wir hier davon aus, dass nach der derzeitigen Beschlusslage keine Unterschiedlichkeit der Sulfonylharnstoffe besteht. Gegen alle drei Komparator-Studien, die wir identifiziert haben, wendet das IQWiG ein, dass „keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war“, eingeschlossen wurden. Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert aus unserer Sicht jedoch ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff- und/oder maximalen Metformindosis. Dies noch einmal als Hinweis. Auch hier bitten wir, dies für die Beschlussfassung noch einmal zu prüfen.

Nun zu den aktuellen Themen. Die GLP-1-basierten Therapien hatten wir schon diskutiert, und ich möchte sie hier auslassen.

Ich komme zum zweiten aktuellen Thema: die Ergebnisse der sogenannten SAVOR-Studie. Wie im Dossier ausgeführt, werden die Ergebnisse der SAVOR-Studie im September auf dem ESC-Kongress veröffentlicht. Die Studie folgt einer seit 2008 gültigen Auflage der FDA bei der Einführung neuartiger antidiabetischer Therapien des Typ-2-Diabetes. Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist eine prospektive, internationale, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-IV-Studie zur Untersuchung des kardiovaskulären Outcomes unter Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und – das ist wichtig – einem hohen Risiko für CV-Komplikationen, die mit Saxagliptin behandelt werden. Der primäre Sicherheitsendpunkt der Studie ist die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber der bestehenden Diabetesbehandlung hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die Beurteilung der Überlegenheit hinsichtlich der obigen Kriterien definiert, also kombinierter Endpunkt aus CV-Death, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Zu den sekundären Endpunkten zählt der primäre kombinierte Endpunkt, ergänzt um die Ereignisse Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina Pectoris sowie dokumentierter Todesfall.

Saxagliptin wurde als Monotherapie oder Add-on-Kombinationstherapie mit Antidiabetika inklusive Insulin – mit Ausnahme von inkretinbasierten Therapien wie GLP-1-Analoga und anderen DPP-4-Inhibitoren – eingesetzt. Die ersten – wie es neudeutsch so schön heißt – „Topline-Ergebnisse“ der Phase-IV-SAVOR-TIMI-53-Studie sind bereits am 19.06. im Rahmen einer Pressemitteilung der Unternehmen AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb veröffentlicht worden. Gemäß dieser Pressemitteilung erreichte die Studie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bekannter CV-Erkrankung – also kardiovaskulärer Erkrankung – oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren den primären Sicherheitsendpunkt, also die Nichtunterlegenheit bei kombiniertem Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischem Schlaganfall. Für Saxagliptin als zusätzliches Medikament zur Standardtherapie konnte die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, der Nachweis einer Überlegenheit von Saxagliptin hinsichtlich des kombinierten Endpunkts, wurde nicht erreicht.

Diese vorläufigen Daten werden derzeit mit Hochdruck weiter analysiert und auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in der ersten Septemberwoche präsentiert. Erst nach Vorlage der kompletten Daten wird es möglich sein, zu analysieren, welche Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen für die Bewertung von Nutzen- und Schadensaspekten von Saxagliptin gezogen werden.

Was bedeutet das konkret für die derzeit laufende Nutzenbewertung? Zunächst bedeutet es, dass unsere Unternehmen die uns von der FDA auferlegten Hausaufgaben präzise abgearbeitet haben und als Erste eine große Endpunktstudie vorlegen können. Es bedeutet weiterhin, dass Saxagliptin in einer kardiovaskulären Hochrisikopopulation mit Blick auf den harten Sicherheitsendpunkt „kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall“ einer Placebogabe nicht unterlegen ist, andererseits den primären Wirksamkeitsendpunkt jedoch nicht erfüllt hat.

Wir werden die ausführlichen Ergebnisse Anfang September erfahren. Wichtig ist nur, zu verstehen, dass für die vergleichende Bewertung, die ja auch im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt wird, des Saxagliptin im Rahmen der Bewertung die Ergebnisse der placebokontrollierten SAVOR-Studie mit ihren a priori geplanten Auswertungen und bald vorliegenden Ergebnissen nicht unbedingt zielführend sein dürften. Entsprechend den spezifischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, nämlich denen einer vergleichenden Bewertung, werden wir bei einer durch eine Befristung notwendigen Dossierwiedervorlage in die notwendigen Subgruppenanalysen dieser Megastudie einsteigen. Insofern gehen wir davon aus, dass – wie auch immer die Detailergebnisse am Ende aussehen, zum Beispiel auch mit Blick auf die Mikroangiopathien –, die Maxime einer vergleichenden Bewertung weiterhin gilt, wenn es um die Frage der frühen Nutzenbewertung geht. Wir sehen auch – das erfreut uns natürlich nicht, es ist aber so –, dass die Medienberichterstattung zunächst sehr stark auf das Nichterreichen des Wirksamkeitsendpunkts fokussiert war, aber, wie übrigens auch das *arznei-telegramm,* mit keinem Wort erwähnt, dass der primäre Sicherheitsendpunkt als Kern der FDA-Anforderung offenbar erfüllt ist.

Mehr können wir heute dazu noch nicht sagen, uns liegen noch keine Daten vor. Diese werden, wie gesagt, Anfang September auf dem ESC-Kongress präsentiert und sind zeitgleich einer breiten Öffentlichkeit zugänglich. Wir werden dann für Fragen zu dieser Studie selbstverständlich zur Verfügung stehen und auch Auskunft erteilen können. Wie gesagt, im Mo-

ment laufen die letzten Auswertungen, bevor die Studienergebnisse publiziert werden. – Dies zur SAVOR-Studie.

Ich bin gerade so schön im Redefluss. Es ist noch ein halber Absatz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Machen Sie ruhig weiter. Ich frage mich nur für das Protokoll: Wenn Sie einen Text hätten und ihn für das Protokoll zur Verfügung stellen könnten, dann könnte man die Protokollerstellung erleichtern.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Dann können wir nachher abgleichen, ob ich wirklich das abgelesen habe, was dort steht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist nicht die Intention.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich kann es gern zur Verfügung stellen. – Zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung haben wir keine weiteren Kommentare, ebenso wenig zur Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen.

Zu den Therapiekosten, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – wir hatten es schon einmal an gleicher Stelle –: Nachweislich benötigen Patienten auch laut Fach- und Gebrauchsinformationen Einmalnadeln zur Insulinapplikation sowie Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für die Therapie. Dies ist in der Kostenkalkulation so noch nicht berücksichtigt. Wir hatten das, wie gesagt, an anderer Stelle bereits diskutiert. Die Bewertung des IQWiG in den vorläufigen Ergebnissen ist da nicht ganz konsequent. Bei Sitagliptin wird dem Hersteller, zumindest was die Berücksichtigung der Kosten von Einmalnadeln betrifft, nicht widersprochen. Bei uns ist es ein bisschen anders. Wir bitten einfach darum, die genannten Widersprüche im Sinne einer sachgerechten und konsistenten Entscheidung aufzulösen. Denn am Ende des Tages ist es doch wieder so, dass in einem Teil der Diskussion mit Kollegen wieder relevant wird, wie hoch die Vergleichstherapiekosten sind.

Insofern erst einmal vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf Ihre Fragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für Ihre Darstellung. Das war jetzt ein brillantes Feuerwerk. Ich hätte Lust, zu sagen: Können Sie es wiederholen?

Ich würde gern das Thema der von Ihnen genannten SAVOR-Studie aufgreifen. Es geht Richtung FDA. Wenn ich es richtig verstanden habe, gibt es den Nachweis „keine Unterlegenheit versus Placebo“, aber kein anderes Ergebnis. Richtig?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ja, diese Studie ist als Safety-Studie aufgelegt worden, denn seit 2008 muss jedes neu zugelassene Antidiabetikum dieses Sicherheitsprofil beweisen. Diese Anforderung, diesen Endpunkt, hat die SAVOR-Studie erreicht. Das ist das, was wir zurzeit sagen können. Es hat die Überlegenheit in der Kombination, also Add-on, im Vergleich zu Placebo in Kombination zur Backgroundtherapie, also anderen antiglykämischen Therapien, nicht darstellen können. Die genauen Ergebnisse, die Subgruppen, wie es mit Patienten aussieht, die Sulfonylharnstoffe, Metformin oder eine Monotherapie oder Insulin und, und, und bekommen haben, können wir zu diesem Zeitpunkt nicht nennen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich würde gerne nachfragen. Ist das Ergebnis von der FDA jetzt schon so abgenommen, oder gehen Sie davon aus, dass es abgenommen wird?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es hat die Anforderungen erfüllt. Der Clinical Study Report ist noch nicht fertig. Sobald die Unterlagen komplett fertig werden, werden sie von der FDA bewertet. Dieser Schritt steht letztendlich noch aus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es Nachfragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Auch ich habe zu dieser Studie eine Nachfrage. Gab es, wie zu erwarten, HbA1c-Unterschiede zwischen den Gruppen? Es geht jetzt gar nicht um Subgruppen, sondern um die gesamte Studie. Denn Sie haben in einer Gruppe eine aktive Therapie, in der anderen ein Placebo, wobei Sie durch die Hintergrundtherapieadaptation vermutlich auch dort eine aktive Therapie haben.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich kann Ihnen nur das Baseline-HbA1c sagen. Über die Gruppen weiß ich leider nichts.

Herr Dr. Kaiser: Das wäre eine interessante Frage, möglicherweise ein erneuter Baustein dafür, dass die HbA1c-Senkung nicht zwingend zu einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos führt.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Werden wir sicherlich nachschauen.

Herr Dr. Kaiser: Wieder ein Baustein dafür, sich zu überlegen, was man macht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich wollte noch einmal nachfragen. Herr Runge, Sie hatten dargestellt, dass bedauerlicherweise die Kombinationsstudien mit dem Insulin bisher nicht dazu geführt hatten, dass zumindest das IQWiG einen Zusatznutzen sehen konnte. Können Sie noch einmal ausführen, worin Sie jetzt aus Ihrer Sicht in den Studien, die Sie eingereicht haben, den Zusatznutzen für die Patienten im Vergleich mit der Vergleichstherapie Insulin, gegebenenfalls Metformin sehen?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Vielleicht darf ich darauf antworten. – Es ist ein bisschen schwierig, wenn man das Add-on Insulin testet. Wenn man wirklich wissen will, was in Kombination mit Insulin ein Produkt kann und was es nicht kann, ist es tatsächlich notwendig, die Hintergrundtherapie weitgehend stabil zu halten. Eine gewisse individuelle Einstellung des Insulins ist notwendig, wurde auch durchgeführt, war ja in der Studie mit 20 Prozent erlaubt. Insofern waren die Patienten aus der Safety-Perspektive ausreichend gesichert. Aber es war keine Treat-to-Target-Studie. Wenn Sie eine Studie mit einer bestimmten Zielerreichung, die Sie vielleicht mit Insulin machen würden, hätten, müssten Sie quasi in beiden Armen Insulin titrieren. Dann hätten Sie wieder Mischergebnisse. Dann fragt man sich: Okay, was wäre da jetzt der Endpunkt? Man könnte sagen: Wie viele Patienten erreichen einen bestimmten HbA1c ohne Hypoglykämien und unter Berücksichtigung der Insulindosis? Aber es ist wirklich schwierig, mit einem oralen Antidiabetikum und einem Therapeutikum wie Insulin einen fairen Vergleich anzustellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Das habe ich jetzt noch nicht ganz verstanden. Ich habe ein bisschen aufgemerkt, weil Herr Runge von der Verringerung der Insulindosis gesprochen hatte. Ist das denn in den Studien überhaupt zu zeigen, wenn Sie, wie Sie es nennen, die Backgroundtherapie stabil halten? Denn der G-BA geht als Vergleichstherapie davon aus, dass man die Patienten mit dem Insulin, wenn man es entsprechend anpasst, ausreichend behandeln kann, Metformin dann noch für die Patienten, für die es passt, ergänzt. Worin sehen Sie – noch einmal diese Frage – aus den Studien, die Sie vorgelegt haben, den Vorteil für die Patienten, wenn ich zum Beispiel das Saxagliptin dazunehme?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Sie haben eine suffiziente weitere Absenkung des Blutzuckers, ohne dass Sie deswegen in eine weitere Hypoglykämiegefahr laufen und ohne dass das Gewicht weiter hochgeht. Das ist das, was mit diesen Studien gezeigt wurde. Ja, natürlich wurde im Vergleichsarm, im Placeboarm, mehr Insulin gegeben. Dahin gehend wurde eine relative Insulineinsparung gezeigt, natürlich nicht in dem Maße, als würden Sie eine Zielerreichungsstudie machen, das ist klar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben gerade deshalb in den Ausführungen auf ein sehr spezifisches Patientengut abgezielt, um sozusagen keine generellen Nutzen zu proklamieren, sondern um zu sagen: Es mag therapeutische Situationen geben, wo das Arsenal weitestgehend ausgeschöpft ist oder wo man zum Beispiel bei Niereninsuffizienten eine weitere therapeutische Option mit den beschriebenen Aspekten hätte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Genau bei diesen Patienten hätten Sie natürlich die Option einer Insulinoptimierung, die Sie in diesen Studien nicht vorgenommen haben. Was mich auch ein bisschen wundert, ist, dass Sie in diesem Anwendungsgebiet als Problem beschreiben und sagen, man könnte dann den Effekt der Substanz nicht mehr darstellen, und dass das für Sie bei der Indikation Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff überhaupt kein Thema ist. Da akzeptieren Sie die Vergleichstherapie Insulin plus Metformin und haben im Grunde genommen, wenn Sie so wollen, die gleiche Problematik. Worauf bezieht sich dann der Effekt, den Sie in der Studie messen?

Wenn man jetzt auf das Ziel der Nutzenbewertung schaut, dann ist das eine durchaus relevante und auch zu beantwortende Frage, nämlich bei Patienten, bei denen die bisherige Therapie nicht ausreicht: Welche Therapieoption wähle ich jetzt? Ich wähle nicht: Ich setze die Therapieoption fort, die ich bisher durchgeführt habe und die nicht ausreichend war, sondern ich habe die Möglichkeit, die bisherige Insulintherapie zu optimieren versus eine zusätzliche Therapie zu wählen. Ich verstehe Ihr Dilemma mit den Zulassungsanforderungen, aber Sie haben auch andere Zulassungsanforderungen für placebokontrollierte Studien in anderen Anwendungsgebieten. Diese placebokontrollierten Studien ziehen Sie in anderen Anwendungsgebieten nicht heran. Da machen Sie im Zweifelsfall einen indirekten Vergleich, weil Sie sagen, das ist keine Studie, die mir die Fragestellung beantwortet. Das haben Sie hier im Grunde genommen genauso. Sie haben eine placebokontrollierte Studie, und Sie könnten theoretisch einen indirekten Vergleich über diese placebokontrollierten Studien durchführen. Es ist also sowohl eine relevante Fragestellung als auch untersuchbar.

Noch einmal – das haben heute mehrere von verschiedenen Bänken gesagt –: Wir untersuchen hier nicht die Zulassung, sondern hier geht es darum, wie der Nutzen bzw. der Zusatznutzen ist. Insofern kann man schon die Frage stellen, welche Studien man dafür eigentlich braucht.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Letztendlich ist die Frage, wie Sie eine Studie Insulin versus orales Antidiabetikum machen würden. Wenn Sie sagen, Backgroundinsulin kann so viel titriert werden, wie es titriert werden sollte, muss, gedacht ist, wie auch immer, werden Sie Abtitrierungen in beiden Armen haben. Dann kann man relativ schlecht sagen, welcher Effekt jetzt von den oralen Antidiabetika und welcher vom Insulin kommt. Um am Ende wirklich sagen zu können: Okay, das ist jetzt der Effekt des oralen Antidiabetikums, müssen Sie die Backgroundtherapie festhalten. Sie könnten natürlich Patienten unnötig belasten und Placebo anstatt Insulin spritzen, aber auch das wäre nicht unbedingt zielführend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Nur noch einmal einen Hinweis. Wenn Sie das im Vergleich untersuchen würden, dann könnte doch auch das ein relevantes Ergebnis sein, unabhängig davon, ob der G-BA Insulindosisveränderungen als einen relevanten Endpunkt sieht oder nicht. Aber genau das könnte ein Ergebnis einer solchen Studie sein. Nehmen wir einmal an, es sind Patienten, die Sie auch deswegen weiter titrieren, weil Sie bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung erreichen wollen, das heißt, Sie beschränken das Kollektiv auf diese Patientengruppe. Sie wollen einen bestimmten Blutzuckerwert anstreben. Dann erreichen Sie das mit einem zusätzlichen oralen Antidiabetikum unter Verwendung von Insulin soundso, unter Entstehung von Hypoglykämien soundso, unter Erreichen von kardiovaskulären Endpunkten soundso versus der Therapiestrategie, bei der Sie dieses orale Antidiabetikum nicht bereitstellen, nicht zur Verfügung haben. Das ist eine ganz klassische Zusatznutzenfrage. Es geht gar nicht darum, herauszurechnen, was der konkrete Effekt an dieser Stelle ist, sondern das haben Sie durch den randomisierten Therapiestrategievergleich gegeben. Das ist eine ganz relevante Fragestellung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich gebe Ihnen recht, man könnte das so machen. Man kann das natürlich auch anders sehen. Wir haben manchmal tatsächlich die Schwierigkeit, genau zu wissen, was denn jetzt wirklich greifen würde, wenn wir es denn so oder so machen. Zu Ihrem Punkt Add-on Metformin und Titration von SU: SU ist nicht titriert worden, weil es eine Treat-to-Target-Studie ist, sondern einfach, weil SU laut Fachinformation gegeben wird, ein gewisser Rahmen der Titration gegeben wurde; nicht deswegen, weil mit dieser Studie beabsichtigt wurde, einen bestimmten Zielwert zu erreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Der Unterschied an dieser Stelle ist trotzdem, dass Sie das nicht adressieren. Sie haben eigentlich einen Vergleich – ich nenne es jetzt einmal so – Metforminbasistherapie, in der einen Gruppe Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff, unabhängig, ob Titration ja oder nein, versus Insulin. Sie haben ja Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, die Dreifachkombination. Die Vergleichstherapie ist Insulin plus Metformin. Das heißt, Sie haben im Grunde genommen einen Vergleich Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Insulin. Da

können Sie sich genauso gut fragen: Wie kann ich den Effekt von Saxagliptin aus einer solchen Konstellation bestimmen? Aber das haben Sie an dieser Stelle nicht thematisiert, ich denke, auch zu Recht nicht thematisiert, weil es genau um die Fragestellung geht: Die bisherige Therapie hat nicht ausgereicht, ich habe jetzt zwei Therapieoptionen, diese beiden Therapieoptionen setze ich ein, und was ist der Zusatznutzen für die eine oder andere Therapie? Es ist eigentlich keine andere Situation als die, die wir bei Insulin-Studien haben. Im Grunde genommen geht es nur darum, das Insulin in der Vergleichstherapie und in der Intervention so anzuwenden, wie man es halt machen würde, und nicht einfach so fortzugeben, wie es bisher schon nicht ausgereicht hat, sondern zu optimieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Pahor, wollen Sie noch einmal den Versuch machen, Herrn Kaiser zu überzeugen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich glaube, die Frage ist vielmehr: Sind die Zulassungsstudien nach den EMA-Guidelines durchgeführt? Das ist eine grundsätzliche Frage. Gibt es – schwarz-weiß – prinzipiell immer die Ablehnung eines solchen Studiendesigns, wie man es mit den Zulassungsbehörden vor einigen Jahren festgelegt hat? Ist das Ziel der frühen Nutzenbewertung? Nimmt man die ab und sagt damit prinzipiell, Sie müssen immer eine andere Studie machen, um in diesem Gremium zu einem Zusatznutzen zu kommen? Oder sagt man, es ist möglicherweise für ein kleines, abgrenzbares Patientengut eben doch eine Option, die man den Patienten noch anbieten kann, wenn der Arzt das in dem Einzelfall für relevant hält, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz? Wir können jetzt viel über die Ausgestaltung der Studien sprechen. Aber ich finde schon, es ist eine Grundsatzfrage, ob man mit den Zulassungsstudien, die mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt werden und bei denen man den strikten Vorgaben folgt, hier systematisch scheitert. Das ist, glaube ich, die relevante Frage. Deswegen hatte ich noch einmal diesen Punkt angesprochen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie hatten in der ersten Stellungnahme auch darauf hingewiesen, § 35a SGB V, wovon auch der Gesetzgeber ausgeht. Damit wird man sich beschäftigen müssen. Das grundsätzliche Problem ist: Wenn man vom Rathaus kommt, weiß man in der Regel, welche Frage man noch hätte stellen können. Es führt aber an dieser Ecke nicht weiter. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe mich ein bisschen an der Aussage gestört, dass Sie die Einsparung an Insulin und die Gewichtsabnahme in einer solchen Studie herauszukriegen versuchen. Ich sehe den Zwang, den die EMA Ihnen auferlegt, aber ich kann mir natürlich vorstellen, dass Sie, wenn Sie eine Kombination wählen, bei der in beiden Armen das Insulin titriert werden könnte, nur dann über die Insulineinsparung und über die mögliche Gewichtsreduktion nachher eine Aussage machen können. Sie hatten angesprochen, dass sowohl die Insulindosisreduktion als auch die Gewichtsabnahme ein Ziel wären.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Dann würde man ja tatsächlich erwarten – ich kann darüber nichts sagen, weil ich die Daten nicht kenne –, dass eine stärkere Einsparung da ist. Man würde sehr wahrscheinlich keinen Unterschied im HbA1c sehen. Es ist aber primär die Frage, welche patientenrelevanten Endpunkte am Ende zählen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage beantwortet? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte auf die Kombination mit Metformin, also die orale Zweifachkombination, zurückkommen. Da würde mich die durchschnittliche Dosierung von in diesem Fall Glimepirid und Glipizid interessieren.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Im Vergleich versus Glipizid waren es 14,7 und bei Glimepirid 3,33.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, ist die Frage ausreichend beantwortet? – Ja. –Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich würde gerne auf den großen Block Pharmakovigilanzdaten zurückkommen. Wir haben sehr ausführlich die Pankreatitis thematisiert. Können Sie auch zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen etwas sagen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Palm.

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ja, diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind aufgrund von Spontanmeldungen im Rahmen der Postmarketingphase seit 2011 in der Fachinformation aufgenommen worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, befriedigt Sie diese Antwort?

Frau Dr. Zentner: Haben Sie dazu noch ein bisschen konkretere Daten, oder sind es einfach nur Einzelmeldungen? Haben Sie detailliertere Informationen, die uns weiterhelfen?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ich suche gerade die Häufigkeiten für Sie heraus. – Überempfindlichkeitsreaktionen sind laut Fachinformation gelegentlich auftretende Erkrankungen des Immunsystems.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage beantwortet? – Gibt es da irgendwelche Werte, Zahlen, Daten, Fakten?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ja. Falls Sie noch weitere konkretere Daten benötigen, können wir gerne noch einmal nachschauen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, damit einverstanden? – Die Frage ist nur: Wie schnell können welche Zahlen nachgeliefert werden?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Können Sie noch einmal konkret sagen, auf welchen Punkt Sie hinauswollen? Vielleicht kann ich da eine adäquatere Antwort geben.

Frau Dr. Zentner: Es war einfach die Grundsatzfrage: Welche Datengrundlagen haben Sie zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen? Welche Datengrundlage ist da vorhanden?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Das sind, wie ich schon erwähnt habe, die Spontanberichte aus der Postmarketingphase, die wir in der Fachinformation zusammengestellt haben. Dazu gehören aber auch anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks, die aber seltene Nebenwirkungen sind. Sie sind nach der Zulassung aufgetreten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es dazu etwas näher Konkretisiertes und Zahlen, die Sie zur Verfügung stellen könnten?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das sind die Pharmakovigilanzdaten, die wir auch regelmäßig an das BfArM melden. Ich weiß nicht, ob jetzt der Wunsch besteht, dass wir die BfArM-Meldungen dem G-BA übermitteln. Wir wissen aus den Meldungen „gelegentlich“ und „selten“ die Häufigkeit. „Gelegentlich“ – Frau Palm, korrigieren Sie mich – heißt 1 : 100 bis 1 : 1.000 in der Wahrscheinlichkeit, und „selten“ heißt 1 : 1.000 bis 1 : 10.000. Das ist die Häufigkeit. Die Frage ist jetzt wahrscheinlich, ob sich noch irgendwelche systematischen Erkenntnisse daraus ableiten. Da müssten wir, wenn Sie das wünschen, die Zulassungsdaten noch einmal zusammentragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es wäre gut, diese Zahlen im Protokoll zu haben. Oder, Frau Zentner, wollen Sie jetzt noch mehr?

Frau Dr. Zentner: Der Hintergrund ist, es gibt einen Rote-Hand-Brief dazu, und der hat natürlich eine gewisse Grundlage. Die Frage ist jetzt, ob Sie jenseits dieses Rote-Hand-Briefs neuere Erkenntnisse haben oder es auf den Daten beruht, die Grundlage für den Rote-Hand-Brief waren.

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ich darf an dieser Stelle eine Korrektur machen. Es gab keinen Rote-Hand-Brief, sondern lediglich einen Informationsbrief, den wir aufgrund der Ergänzung, der Änderung der Berichte der Nebenwirkungen, im Nachhinein 2012 verschickt haben. Das heißt, es gab keine rote Hand auf diesem Brief. Es wurde lediglich in den USA ein Dear-Doctor-Letter verschickt, und entsprechend der Analogie haben wir für Europa und Deutschland beschlossen, dass es nur ein Informationsbrief wird. Genau die Daten, die Sie ansprechen, sind 2012 in die neue Fachinformation aufgenommen worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Reicht Ihnen das jetzt? – Okay, gut. Danke für den Hinweis, was die Häufigkeit angeht. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Das leitet mich gleich zu der Frage über, wie das bei Sitagliptin und bei Vildagliptin ist, ob es diese Nebenwirkungen dort auch gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielen Dank für die Frage zu den Überempfindlichkeitsreaktionen. Das ist in der Fachinformation zu Januvia abgebildet, zu Sitagliptin, und zwar mit der Angabe „Häufigkeit nicht bekannt“. Das Ganze bezieht sich ebenfalls auf Postmarketing-, also nach der Zulassung erstellte Spontanberichte. Man hat diese Sachen in den großen Analysen aus randomisierten Studien, die ich vorhin zitiert habe, nicht gefunden. Das beruht nur auf Spontanberichten. Vielleicht als kleine Ergänzung: Ebenfalls findet sich zum Beispiel in der Fachinformation zu dem Sulfonylharnstoff Glimepirid das Thema Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese Sulfonylharnstoffe haben ebenso das Problem, dass sie zum Beispiel auch Kreuzreaktionen mit Sulfonamiden und ähnlichen Medikamenten erzeugen könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich frage einen Vertreter der AkdÄ. Herr Dr. Wille, ist das wieder so eine Art Gruppenphänomen? Ich frage dies als medizinischer Laie.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden davon ausgehen, dass es ein Gruppenphänomen ist. Aber wie es im Grunde schon zum Ausdruck kommt: Die Datenlage ist dafür einfach zu schwach. Das sind seltene Ereignisse. Für Saxagliptin ist es tatsächlich so, dass die Überempfindlichkeitsreaktionen zwischen 1 Promille und 1 Prozent liegen, für andere bisher vielleicht etwas weniger beobachtet. Aber das sind Vigilanzdaten, die per se sehr schwer in der vergleichenden Bewertung sind. Aber grundsätzlich würden wir es, weil es vom Wirkmechanismus her nachvollziehbar ist, als Gruppeneffekt sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Nur der Vollständigkeit halber, weil gefragt wurde, wie es bei Vildagliptin aussieht. Wir haben den Warnhinweis nicht in der Fachinformation. Ich habe die Fachinformation hier. Da steht es nicht drin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Eine Nachfrage.

Frau Bickel: Gibt es denn die Meldung? Die Fachinformation ist das eine, aber das waren Spontanberichte. Gibt es diese Meldungen?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Sind mir nicht bekannt, nein.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte kurz auf das zurückkommen, was vorhin angesprochen wurde bezüglich der Anpassung der Insulindosis und der Bewertung von Studien, in denen es um die Fixdosis wegen der Zulassungsanforderungen durch die EMA geht. Es wäre natürlich wünschenswert, wenn man mit einer Studie beides abdecken könnte. Aber die Anforderungen, um die es da geht, sind andere. Da geht es darum, den Wirkstoffeffekt, so wie Sie es beschrieben hatten, herauszurechnen. Das ist ein ganz anderer Ansatz. Da wird zum Beispiel als primärer Endpunkt die HbA1c-Reduktion empfohlen. Da gibt es einfach Bereiche, in denen es nicht dasselbe Ziel gibt und man nicht mit denselben Studien beides nachweisen kann. Das ist ganz klar. Hier gibt es einen Placebovergleich und einen ganz anderen Endpunkt. Da gibt es einfach Grenzen. Da will man einfach wissen, was der Wirkstoff macht, und das möglichst stabil haben, und nicht, wie sich die Therapie wirklich auswirkt, wenn ich sie gebe, und wie der Unterschied in der realen Situation ist. Das ist etwas anderes. Ich denke, damit muss man in einem gewissen Maße leben. Auch wenn sie berücksichtigt werden sollten, heißt das nicht, dass, wenn eine völlig andere Fragestellung dahintersteht, man sie hier verwerten kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, müssen Sie es kommentieren?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Es ist uns schon schmerzhaft bewusst geworden, dass es zwei unterschiedliche Fragestellungen sind, wenn man sich laufende und abgeschlossene Verfahren ansieht. Es ist trotzdem eine Grundsatzfrage. Mir ist schon klar, dass Sie sich ein anderes Studiendesign wünschen und auch auf Basis eines anderen Studiendesigns Zusatznutzen belegen können oder eben nicht. Ich komme nur aus der Ecke, dass man sagt: Okay, wir haben 2007 oder 2008 mit der EMA eine Zulassungsstudie designt, verabredet und durchgeführt, und wir drehen die Zeitrolle vorwärts und sitzen hier beim G-BA im Jahr 2013, und es wird gesagt, hättet ihr es vor sechs Jahren einmal anders gemacht. Das hilft

uns gerade nicht. Insofern ist ein wichtiges Feedback, das wir auch an unsere Kollegen geben, dass wir mit solchen Studien hier Schwierigkeiten haben, aber es hilft uns in unserer jetzigen Situation nicht. Von daher ist meine Grundthese eigentlich nur: Ich glaube, dass der Gesetzgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung davon ausgegangen ist, dass man sich auf Basis der Zulassungsstudien einer Frühbewertung nähert. Es ist ja auch vorgesehen, dass der G-BA weitere Nachweise nachfordern kann. Auch das steht so in der Verfahrensordnung bzw. in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Nur dies war mein Punkt. Dass wir jetzt erst einmal mehrere Jahre in einem Indikationsgebiet, das draußen relevant ist, überhaupt keinen Zusatznutzen nachweisen können, ist einfach ein Dilemma, bei dem ich glaube, dass man es auf dem Weg mit Einzelfällen, bei bestimmten, klar umreißbaren Patientenpopulationen, hier als Beispiel den Niereninsuffizienten, einmal versuchen könnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich kann nur auf den Gesetzgeber hinweisen, der bestimmte Entscheidungen getroffen hat. Auf der anderen Seite haben Sie auf die Grundsatzthematik, die der Gesetzgeber angesprochen hat, auch schon hingewiesen, nämlich die Frage der Berücksichtigung dieser Studien. Es ist angekommen, schriftlich, mündlich wiederholt. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich des Anwendungsgebiets Saxagliptin/Metformin, insbesondere in Bezug auf die Studie 2, die Studie gegenüber Glimepirid. In diese Studie sind nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. In der Nationalen Versorgungs-Leitlinie wird für Patienten im Alter ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 Prozent für sinnvoll gehalten. Sind Sie auch der Auffassung, dass deswegen für alle Patienten unterhalb von 8 Prozent nach heutigen Kenntnissen eine Therapieintensivierung nicht angebracht ist? Ich frage dies insbesondere, weil 76 Prozent der Patienten in dieser Studie einen Ausgangs-HbA1c-Wert von unterhalb 8 Prozent hatten.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Nein, bin ich nicht. Es ist aber auch nicht so, dass, wenn ein Arzt einen Patienten in eine Studie einschließt, er einfach wahllos irgendwelche Patienten zwingt, für das Protokoll irgendetwas zu machen, was für diesen Patienten nicht sinnig ist. Wenn ein Patient in eine Studie aufgenommen wird, in der es per Protokoll vorgegeben ist, dass dieses und jenes passieren soll, dann eignet sich dieser Patient und braucht dieser Patient das, sonst wäre er gar nicht in der Studie. Es ist patientenindividuell, auch wenn es per Protokoll ist. Es ist dann nur für eine bestimmte Patientenpopulation, aber es ist für diese individuellen Patienten nötig, sonst wären die gar nicht drin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ausreichend beantwortet, oder? – Okay, gut. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Zur Geschichte mit den 7 bis 8 Prozent. Dass wir das bei über 70-Jährigen, die auf die 80 zugehen, dann nicht mehr so eng sehen, okay, aber bei einem 65-Jährigen würde ich durchaus eine optimierte Therapie für sinnvoll halten. Der will 80, der will 90 werden, und wir wissen einfach, dass der 75-, 78-Jährige oder 80-Jährige ein höheres Hypoglykämierisiko hat. Aber bei jemandem, der 65 ist, würde ich persönlich möglichst zielorientiert arbeiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Pahor, so habe ich Sie aber auch verstanden. – Ich schaue in die Runde: Gibt es noch Fragen dazu? – Diesen Eindruck habe ich nicht. Wir hatten das Thema Zahlen und Kosten am Ende kurz thematisiert. Ich glaube, wir brauchen das hier nicht weiter zu verfolgen. Die Botschaften sind angekommen. Wir werden an dieser Ecke relativ gleichförmig Themen abarbeiten.

Ich schaue in die Runde: Gibt es von Ihnen noch Bemerkungen, von anderen Teilnehmern aus dem Anhörungskreis? – Das ist nicht der Fall. Dann beenden wir den dritten Teil der Anhörung.

Ich bedanke mich bei allen Anwesenden. Herr Runge, Frau Pahor, auch Sie von Bristol-Myers Squibb, wenn Sie noch die Gelegenheit für ein abschließendes Wort nutzen wollen, würde ich Ihnen die Zeit geben. Ansonsten ist, glaube ich, alles gesagt. Alle Aspekte werden in die Abwägung einbezogen werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, Herr Runge, dass Sie dadurch, dass Sie erst im dritten Teil an der Reihe waren, nicht benachteiligt, aber auch nicht bevorteilt werden. Manches bleibt hängen, alles wird protokolliert und kann nachgelesen werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, dass alles, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angesprochen worden ist, berücksichtigt wird. Ich glaube, dass in den drei Teilen, die wir heute zu dem Thema Gliptine gehört haben, wesentliche Aspekte angesprochen worden sind, die alle in der Gesamtheit in die Bewertung einbezogen werden.

Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie mit uns so viel Geduld hatten. Wir hatten die Geduld allerdings auch mit Ihnen. Ich wünsche Ihnen ansonsten einen guten Heimweg, und vor allen Dingen wünsche ich Ihnen: Bleiben Sie gesund. Schönen Dank. Ich schließe die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 17.52 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Saxagliptin

Saxagliptin

Stand: Juni 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Saxagliptin **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 haben.	**Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin** Sulfonylharnstoffe (SH) Metformin Gliptine Inkretinmimetika Acarbose 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	- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2: - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Saxagliptin **zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Insulin, wenn angezeigt - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 21.Februar 2013 Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin: Metformin + Humaninsulin - Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach § 35a SGB V vom 2. Mai 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) nach § 35a SGB V vom 16. Mai 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2013 - Verordnungssausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Sulfonylharnstoffe (FB) Metformin (FB) Humaninsulin (FB)
• […] vorzugsweise eine Therapie, […] die sich in der praktischen Anwendung	zu SH: Glibenclamid, Glimepirid; Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Saxagliptin **zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
bewährt hat.	

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handels-name**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Saxagliptin A10BH03 Onglyza®	Onglyza® ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit • Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit • Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
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.

Sulfonylharnstoffe		
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.	
Gliclazid A10BB09	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 mit**

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 Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem **Sulfonylharnstoff**, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem **Thiazolidindion**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Sulfonylharnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Thiazolidin-dion und Metformin**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis 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.	**Metformin** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	einem **Thiazolidindion** bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.	einem **Sulfonylharnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken		**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Inkretinmimetika							
	Als Monother-	**In Kombination mit**					

	apie	
Exenatide A10BX04		Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.
Lixisenatid		Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

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 (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*	
Alpha-Glukosidaseinhibitoren		
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.	
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)		
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit	

	einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation ***„Diabetes Mellitus Typ 2“*** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am ***25.04.2013*** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab ***644*** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **82** Quellen eingeschlossen. *Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung*. Insgesamt ergab dies **39** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Cochrane Reviews

Richter, 2008 [37] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.
	Methodik Suchzeitraum bis Jan 2008 <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 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
	Ergebnisdarstellung Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) Hauptergebnisse: • HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) o <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 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).

	- Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. o <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> 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)]. o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> 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. • <u>Nebenwirkungen</u>: 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. • <u>Gewicht:</u> o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> 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). o <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktionauf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitgaliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).
	<u>Kommentar der Autoren:</u> • 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.

Systematische Reviews

Bennett, 2011[5] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.	• Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. • The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?
	• Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) • Systematische Literaturrecherche bis April 2011 (als Update zu dem Report aus 2007) • Vergleiche: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden.
	• Ergebnisse (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) • **Key Question 1**. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, • what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of • comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of • HbA1c), weight, or lipids? • Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review.

	• HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment. •Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points). •Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness. • Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about −2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg. • Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months. •Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy. •We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG. • **Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myo-

	cardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy) • Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence. • •Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant. •We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies. •Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy. • **Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects) • This Key Question was addressed by 107 studies. • Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione. • Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to

	draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies. • Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy. • • Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. •We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. •We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. • **Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options • (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 • diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, • hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? • Twenty-eight studies applied to Key Question 4. • We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas. • However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.
	• Anmerkungen der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications.

	3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2009 [31] Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	• Fragestellung • Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	• Methodik Suchzeitraum der systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Endpunkte: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen
	Eingeschlossene Studien: 41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) Ergebnisse (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden): <u>HbA1c Wert</u> 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<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. In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta- Analyse durchgeführt werde, da nur eine Studie verfügbar war. <u>Körpergewicht</u> 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 erreicht, 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. <u>Hypoglykämie</u> Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Si-

	tagliptin 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 hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (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. <u>Andere Nebenwirkungen</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion. 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-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050). Keine Unterschiede hinsichtlich des <u>Mortalitätsrisikos</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Keine Unterschiede hinsichtlich <u>kardiovaskulärer Ereignisse</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.
Belsey, 2008 [4] Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis	• Fragestellung • The aim of this study was to quantify the effect of a sulphonylurea on glycaemic control and the risk adverse events when incorporated into the treatment regimen of patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. • Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff Therapie bekamen.
	• Methodik Systematischen Literaturrecherche (keine Angabe zum Zeitraum) • Population: Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle nach einer max. (Mono-)Behandlung mit Metformin

	• Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG (fasting plasma glucose), Hypoglykämierate, Gewichtszunahme • Studiendauer: mind. 12 Wochen
	• Ergebnisdarstellung (6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten) • HbA1c / FPG: Es zeigte sich ein durchschnittlicher 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 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. •
	• Anmerkungen der Autoren • Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien und 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). • 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 ,2008 [32] Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis	• Fragestellung • Aim of the present meta-analysis is to collect available information on the efficacy of different hypoglycemic drugs, in combination with metformin, in patients failing to metformin, or to other oral monotherapies.
	• Methodik Systematische Literatursuche bis 2007 Voraussetzung: Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie Vergleichstherapien: RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metfor-

	min • Sulfonylharnstoffe (5 Studien) • Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien) • Thiazolidione (N= 3 Studien) • Glinide (N= 2 Studien) • GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie) <u>Endpunkt:</u> HbA1c-Wert
	• Ergebnisdarstellung Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen. • <u>Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oralen Antidiabetika plus 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). o 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. o Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden). o <u>Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen:</u> Therapieeffekt von Sulfonylharnstoffen (-0.54; 95%KI: -0.51;-0.59) nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren (-0.61; 95%KI: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien konnten nicht stat. analysiert werden. • <u>Studien zum Vergleich zwei aktiver Vergleichstherapien:</u> 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. • <u>6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazilidinedione (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; p<0.001).
	• Anmerkungen der Autoren • Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapievesagen mit Metformin. • Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.
• Phung, 2010 [36] Effect of Non-insulin Antidia-	• Fragestellung • To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.

betic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes	Methodik Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Vergleich: orale Antidiabetika vs. Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Population: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. RCT mit. 12 bis 52 Wochen Beobachtungsdauer
	• Ergebnisdarstellung • Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten) • Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo. o Baseline HbA1c Wert < 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. o Baseline HbA1c Wert > 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o Dauer 12-14 Wochen: Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. o Dauer > 24 Wochen: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
• Van Avendonk, 2009 [39] Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	• Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus. •
	• Methodik

	Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 Vergleich: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien) Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up von mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm.
	• Ergebnisdarstellung Es wurden 78 RCTs identifiziert. • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • 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.
	• Anmerkungen der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
• Boussageon, 2012 [6] Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	• Fragestellung • The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.
	• Methodik • systematische Literaturrecherche 1950- Juli 2010 • <u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • <u>Vergleich</u>: Metformin vs Diät allein, vs Plazebo, vs Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie • <u>Endpunkte</u>:

	• Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen
	• Ergebnisdarstellung (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. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante He terogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed: • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
• Deacon, 2012 [8] 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	• Fragestellung • • The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.
	• Methodik • Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 • Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • Vergleich: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie • Studiendauer: 16-30 Wochen • Endpunkte: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen
	• Ergebnisdarstellung (basierend auf 21 Studien): • Allgemein: 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). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder

	DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, 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.
	Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch 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, 2012 [20] Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis	• Fragestellung A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.
	• Methodik Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum Studiendauer >18 Wochen Endpunkte: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)
	• Ergebnisdarstellung (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).
	• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).

• Hemmingsen, 2012 [21] Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses	• Fragestellung • To compare the benefits and harms of metformin and insulin • versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients • with type 2 diabetes.
	• Methodik • Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche • Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • Vergleich: Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) • Endpunkte: • Primärere Endpunkte: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der lower extremity, 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
	• Ergebnisdarstellung (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.
	• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch 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,	• Fragestellung

2012 [30] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	• • To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 • (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with • other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, • in adults with type 2 diabetes mellitus.
	• Methodik • • Systematische Literaturrecherche 1980-2011 • • Population: Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2 • • Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM • • Endpunkte: • Primäre Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes • Sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, upper respiratory infection, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle •
	• Ergebnisdarstellung (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten): • • HbA1c: 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 in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfponylharnstoffen (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, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen
	• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch 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.

• Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	• Fragestellung • This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.
	• Methodik Systematische Literaturrecherche 1990-2011 <u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 <u>Vergleich</u>: Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert) <u>Endpunkte</u>: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer > 12 Wochen
	Ergebnisdarstellung (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 Behandlungsgruppen 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 Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (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).
	Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien •
• CADTH, 2010 [7] Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately	• Fragestellung What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas? •
	• Methodik

Controlled with Metformin and a Sulfonylurea	Suchzeitraum: 1980-2009 Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen Studien: aktive oder nicht-aktive RCTs, mind. 4 Wochen Beobachtungszeitraum Endpunkte: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus,
	• Ergebnisdarstellung The systematic review of third-line antidiabetes drugs included 33 unique RCTs (reported in 36 full-text articles). We identified evidence for the following drug classes: • alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs), • meglitinides (one RCT), • TZDs (nine RCTs), • DPP-4 inhibitors (one RCT), • 41 GLP-1 analogues (six RCTs), • basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios: • addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea • treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both) • treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy). The first scenario was the most common amongst the included RCTs, with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy. **Long-term complications of diabetes:** There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications. **Hemoglobin A1C:** • Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin, bi-

	phasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus insulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphaglucosidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas). • There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin. • The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin. **Body weight:** When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucosidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss. **Hypoglycemia:** • TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. • The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators. • Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin. • Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.
•	

Leitlinien

Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes -Kurzfassung (Version 1.0 13. März 2013) [35]	Derzeit liegt ausschließlich die Kurzfassung vor. Die Langfassung ist für 2013 angekündigt. Zu den Details der Methodik/Suchstrategie wird auf den Methodenreport verwiesen, der zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Synopse (April 2013) noch nicht veröffentlicht ist. „Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach

GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	⇑⇑
		„soll nicht“	⇓⇓
B	Empfehlung	„sollte“	⇑
		„sollte nicht“	⇓
0	Offen	„kann“	⇔

Orale Antidiabetika **mit** gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

Metformin

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechsel-einstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Plasmaglukosekontrolle sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstoff-therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.

Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Langzeitmono-therapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet.
Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diese Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

Orale Antidiabetika **ohne** gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

	Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Diese sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf. DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Langzeitdaten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte (diabetesbedingte Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) liegen derzeit nicht vor. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. Saxagliptin ist in Deutschland nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Insulin oder gegebenenfalls Glitazonen zugelassen, wenn die Plasmaglukose durch nichtmedikamentöse Maßnahmen plus Monotherapie nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Sitagliptin und Vildagliptin sind bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie (nur Sitagliptin) zugelassen. SGLT2 – Inhibitoren (Gliflozine) Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für SGLT2-Inhibitoren nicht vor. Dapagliflozin wurde als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren Ende 2012 in Deutschland auf den Markt gebracht, Die Substanz wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit / Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin. Auf Grund des Wirkmechanismus hat Dapagliflozin kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko. Bei Kombination mit hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) muss deren Dosierung angepasst werden. Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen als: • Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird; • Add-on-Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

	Dapagliflozin kann nach Aussage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als Mittel der 3. Wahl eingesetzt werden, wenn Metformin oder Glibenclamid als Monotherapie oder die Kombination von Metformin und Glibenclamid nicht angezeigt sind oder nicht vertragen werden. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können. <u>Glinide</u> Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für Glinide nicht vor. Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden. <u>Glitazone (Thiazolidendione)</u> Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01. 11. 2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2009 Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus [3]	Angaben zur Methodik finden sich im kurzgefassten „Leitlinien- Report zur Methodik“, keine Angeben zum Suchzeitraum der Literaturrecherche Kategorien zur Evidenz ↑↑ Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt. ↑ Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.

↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.	
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.	

Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:

Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die

Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten

gewählt werden.

<u>Metformin</u> ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl.

Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechsel-parameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑)

Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen.

<u>Sulfonylharnstoffe (SH)</u>: Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑)

Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden.

<u>Glinide</u> senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie

den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid,Gliclazid und Glibornurid. (↑↑)

Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔)

	Glitazone (*Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet)* Gliptine **(**Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren) In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑) Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔) Alpha-Glukosidase-Hemmer: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑) Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [38] Management of diabetes - A national clinical guideline	Recherche im Suchzeitraum 2004-2008 (Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

LEVELS OF EVIDENCE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1−	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series

4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION	
A	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
B	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 1^{++}or 1^{+}
C	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^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

Metformin:

- Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)

Sulfonylharnstoffe:

- Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).

(Thiazolidinedione: *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 Thiazolidinedione 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 Sulfonylharnstoffen 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: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [33] & Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [34]	(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66) Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices)
	Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung: • Metformin: Metformin als Erstlinien Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier werden 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. • DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin): Sollten als Zweitlinientherapie 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 Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt. • *Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.* • GLP-1 (Exenatid): 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
American Diabetes Association, 2012 [1] Standards of Medical Care in Diabetes. Dia-	Systematische Literaturrecherche bis 2011 (Update einer älteren Version) ADA evidence grading system for clinical practice recommendations

betes Care 2012	A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis	
	B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study	
	C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation	
	E	Expert consensus or clinical experience	
	Therapy for type 2 diabetes Recommendations • At the time of type 2 diabetes diagnosis, initiate metformin therapy along with lifestyle interventions, unless metformin is contraindicated. (A) • In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) • If noninsulin monotherapy at maximal tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3–6 months, add a second oral agent, a GLP-1 receptor agonist, or insulin. (E)		

Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren

G-BA, 2010 [16] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008. • → 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 Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“
IQWIG, 2008 [25] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
IQWIG, 2009 [26] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide Gründe: 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, 2010 [14,15] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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 eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“

G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle 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, 2007 [24] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	• 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, 2008 [11] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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, 2005 [23] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• 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, 2010 [17] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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 Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“ •
IQWIG, 2009 [22] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	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, 2005 [9] DMP (Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungs- programme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	<u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> „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 norm-nahe 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. 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. Therapieziele: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebens-erwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung 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, 2008 [12] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	• „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 Blutzucker-kontrolle 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, 2008 [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„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 Versa-gen 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 [27] Dossierbewertung Linagliptin G-BA, 2011 [18] 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	• 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, 2012 [29] Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V & G-BA, 2013 [19] Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin	• (Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) • Zweckmäßige Vergleichstherapie von Linagliptin: Monotherapie → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Zweifachkombinationstherapie von Linagliptin + Metformin → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
•	
IQWIG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [28]	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 (tödli-

	che 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.
•	

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).
  - Vergleich:
    - 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.

  - Ziel: FPG unter 6 mmol/L

  - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.

  - Hauptergebnisse:
    - 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).
      - Diabetes bezogene Mortalität: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 42%; 95%KI: 9-63, p=0·017).
      - Gesamtmortalität: **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).**
  - 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.
  - (Aggregat-)Endpunkte:
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
  - 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**.
    - Gewichtszunahme: **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% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
  - 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.
  - Dauer der Intervention: ≥. 4 Wochen.
  - Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle, hypoglykämische Ereignisse, Lebensqualität / Sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen, Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Kosten.
    - ❖ **Keine der Studien war darauf ausgelegt. Langzeiteffekte wie Mortalität oder Diabetes bezogene Komplikationen zu identifizieren.**
  - Ergebnisse zu Typ 2 Diabetes Mellitus: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c (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.
  - Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
  - Primäre Endpunkte: Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ Sekundäre Endpunkte: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
  - Ergebnisse: 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.
  - Eingeschlossen: Insgesamt 38 Vollpublikationen (plus 25 zusätzliche Abstracts). Es wurden nur RCTs zu Surrogatendpunkten, nicht aber zu den Langzeitendpunkten wie Mortalität und Morbidität identifiziert.
  - Ergebnisse: 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.**
  - *Siehe Ergebnisse Cochran Review von Richter et al. (2008/2009).*

- **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 ß-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.
- Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.

<u>Vildagliptin:</u>

- 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.
- 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.
- 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)].

- Ergebnis: 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 Recherchestrategie:

Cochrane Library am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7534
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11733
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
4	#1 or #2 or #3	11745
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1321
6	metformin: ti,ab,kw	1871
7	#5 or #6	1871
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees	196
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	256
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw	196
11	#8 or #9 or #10	353
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1233
13	sulfonylurea:ti,ab,kw	880
14	#12 or #13	1472
15	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	8179
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18324
17	#15 or #16	18372
18	#7 or #11 or #14 or #17	19524
19	#4 and #18	6740
20	#4 and #18 from 2008 to 2013	2012
?	MeSH descriptor **Receptors, Glucagon** explode all trees	
?	(glucagon):ti,ab,kw	

Cochrane Reviews [45] | Other Reviews [71] | Clinical Trials [1811] | Methods Studies [4] | Technology Assessments [24] | Economic Evaluations [57] | Cochrane Groups [0]

→ importiert: 29 Cochrane Reviews, 40 Other Reviews, 20 Technology Assessments

SR, HTAs in PubMed am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	68937
4	((#1) OR #2	101506
5	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]	9115
6	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]	1235
7	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]	3183
8	(#6) OR #7	3523
9	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]	17280
10	Insulins[MeSH Terms]	153499
11	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]	274169
12	(#10) OR #11	205814
13	(((#5) OR #8) OR #9) OR #12	321829
14	(#4) AND #13	40663
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	923
16	((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	145722
17	(#14) AND #16	754
18	(#15) OR #17	1221
19	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR	3588231

	therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	
20	(#18) AND #19	765
21	(#20) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])	455

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 385 von 455 Treffer

Leitlinien in PubMed (Medline) am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	68937
4	((#1) OR #2	101506
5	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]	9115
6	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]	1235
7	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]	3183
8	(#6) OR #7	3523
9	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]	17280
10	Insulins[MeSH Terms]	153499
11	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]	274169
12	(#10) OR #11	205814
13	(((#5) OR #8) OR #9) OR #12	321829
14	(#4) AND #13	40663
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	51
16	(#14) AND guideline*[Title]	101
17	(#15) OR #16	132
18	(#17) AND ("2008/04/15"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])	61

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 50 von 61 Treffer

Nachrecherche zu SGLT2 am 25.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
3	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
4	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR	68937

	T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	
5	((#3) OR #4	101506
6	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]	317
7	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]	50
8	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])	581
9	((#6) OR #7) OR #8	740
10	(#5) AND #9	216
11	(#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	9
12	((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	146396
13	(#10) AND #12	5
14	(#11) OR #13	12
15	(#14) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/25"[PDAT])	12

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 12 von 12 Treffer (RefID_1001-1012)

Literatur:

1. **American Diabetes Association**. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1): 11-63.

2. **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.

3. **Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft**. Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneiverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)): http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB, Zugriff am 25.04.2013.

4. **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.

5. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB**. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.

6. **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): e1001-204.

7. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 18.04.2013.

8. **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;

9. **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). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010;

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010.

16. **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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010;

17. **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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010.

18. **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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://passthrough.fw-notify.net/download/907728/http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf. Zugriff am 12.04.2013.

19. **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 (Absatz 5b). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013;

20. **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;

21. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T**. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; 344 e1771.

22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf , Zugriff am 12.05.2011.

23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2005;

24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23

Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007;

25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008; https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 11.05.2011.

26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009;

27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011.

28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 11.04.2013.

29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;

30. **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.

31. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E**. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20 (4): 224-35.

32. **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E**. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79 (2): 196-203.

33. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions**. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinic al guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).

34. **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 (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence 2010;

35. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Kurzfassung, Version 1.0 (NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf, Zugriff am 17.04.2013.

36. **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.

37. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C**. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3):

38. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network**. Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh: SIGN 2010; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf, Zugriff am 15.02.2013.

39. **van Avendonk MJ, Rutten GE**. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.