



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 15. Dezember 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	28
4. Verfahrensablauf	28
5. Beschluss	31
6. Anhang	47
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	47
B. Bewertungsverfahren	58
1. Bewertungsgrundlagen	58
2. Bewertungsentscheidung	58
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
2.2 Nutzenbewertung	58
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	58
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
2.2.4 Therapiekosten	58
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	59
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	60
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	66
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	67
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	67
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	69

5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	69
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	188
5.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	214
5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	223
5.5	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	236
5.6	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	243
5.7	Stellungnahme der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).....	247
5.8	Stellungnahme Professor Göke, Diabetologen Genossenschaft Hessen eG	272
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	277
5.10	Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.	287
D.	Anlagen.....	297
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	297
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	316

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 28. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2015 ausgesprochen. Mit Beschluss vom 19. Februar 2015 wurde die Geltungsdauer bis zum 1. Juli 2016 verlängert. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Onglyza® am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 1. Juli 2016 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Saxagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2016 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 und

der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin (Onglyza®) gemäß Fachinformation

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

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.²

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.³

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Patientengruppen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche, vom Anwendungsgebiet umfasste, Thera-

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.

³ Aufgrund des Verordnungsaußschlusses 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.

piesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Therapiesituation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- a) in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- b) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)
- c) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).
- in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (Glitazon), mit oder ohne Metformin:
aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Kombination bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt; eine Dossievorgabe ist für diese Kombination nicht erforderlich.
- d) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind 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.

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

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, u.a. Acarbose, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor, die ggf. nur einzelne der zuvor genannten Patientengruppen umfassen:
 - Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
 - Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
 - Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Ri-

sikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),

- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).

Es liegen weiterhin ein Verordnungsaußchluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und eine Verordnungseinschränkung der Glinide (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Aus diesem Grund werden diese Wirkstoffgruppen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- risiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe 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. 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. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird 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 oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen liegen bislang nur für Empagliflozin Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren vor. Der

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

Beschluss zum Zusatznutzen von Empagliflozin trat zum 1. September 2016 in Kraft. Mit diesem Wirkstoff steht für das vorliegende Anwendungsgebiet eine zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar und daher derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Für andere Wirkstoffe im Anwendungsgebiet fehlen Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Zwei-/Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Insulin ± Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

– Begründung

Patientengruppenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Saxagliptin erstmalig zum 28. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses von Saxagliptin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten (SAVOR-TIMI 53), die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten der Langzeitstudie SAVOR-TIMI 53. Im Folgenden werden alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien beschrieben und auch vor dem Hintergrund der Befristungsaufgaben bewertet.

SAVOR-TIMI 53 Studie:

Die doppelblinde, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie SAVOR-TIMI 53 untersuchte die Gabe von Saxagliptin gegenüber Placebo bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie, die je nach Bedarf des Patienten und gemäß regionalen Standards erfolgen sollte. Ziel war es die Nichtunterlegenheit und ggf. Überlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo bezüglich des primären kombinierten Endpunkts MACE⁷ zu zeigen. Die Studiendauer war ereignisgesteuert (1.040 Ereignisse) und betrug insgesamt ca. 3 Jahre⁸. Dabei wurde das erste Eintreten eines Einzelendpunkt-Ereignisses als Ereignis für den kombinierten Endpunkt MACE gewertet.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden 16.492 Patienten ab 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis < 12 % zu Studienbeginn und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung⁹ und / oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁰ eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten konnten therapienaiv oder bereits mit Antidiabetika vorbehandelt sein. Ausgeschlossen waren jedoch Patienten, die mit einer Inkretinbasierten Therapie wie DPP-4-Inhibitoren und / oder GLP-1-Mimetika vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 8280 Patienten auf den Saxagliptin-Arm und 8212 Patienten auf den Kontrollarm randomisiert.

Da in die Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen wurden, sind in der Gesamtpopulation der Studie Patienten mit unterschiedlichen Diabetesstadien und Vergleichstherapien entsprechend der Vorgaben des GBA enthalten. Um diesen Vorgaben zur Einteilung dieser Patientenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu entsprechen, wählt der pharmazeutische Unternehmer post hoc Patienten aus den beiden Behandlungsarmen aus. Dabei selektiert der Unternehmer für die jeweilige Patientenpopulation ausschließlich die Patienten, die die entsprechend vorgegebene Vorbehandlung unter Berücksichtigung des Kreatinin-Clearance-Wertes erhalten haben und schließt jedoch im Saxagliptin-Arm nachfolgend diejenigen Patienten aus, die in ihrer „Standardbehandlung“ die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben. Dadurch bleibt die Randomisierung nicht erhalten und die Strukturgleichheit zwischen den gebildeten Vergleichsgruppen wird aufgehoben und / oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht gegeben¹¹. Insbesondere die fehlende Strukturgleichheit wird auch durch unterschiedliche Patientenzahlen in den jeweiligen Vergleichsgruppen deutlich. Aus den ausgeführten Gründen sind die vorgelegten Ergebnisse als hochverzerrt und nicht interpretierbar anzusehen.

Da die Aufteilung der Patienten der Studie SAVOR-TIMI 53 in die verschiedenen Patientengruppen aus den genannten Gründen keine validen Aussagen erlaubt, beziehen sich sowohl die nachfolgende Studienbeschreibung als auch die dargestellten Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der Studie.

⁷ Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch).

⁸ Es war ursprünglich eine Dauer der Studie SAVOR-TIMI 53 von 5 Jahren vorgesehen. Da die Studiendauer jedoch von der Ereignisrate des primären Endpunkts abhing, wurde bereits mit dem ersten Amendment zum Studienprotokoll vom 17. März 2011 die voraussichtliche Studiendauer auf 4 bis 5 Jahre korrigiert (1 bis 2 Jahre Rekrutierungsphase und 3 Jahre Follow-up-Phase).

⁹ Ischämische Herzerkrankung und / oder periphere Gefäßerkrankung und / oder ischämischer Schlaganfall.

¹⁰ Die Patienten mussten mindestens ein Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) aufweisen und mindestens einen der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen: (a) Dyslipidämie: LDL-C > 130 mg/dl (3,36 mmol/l) und HDL-C < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,30 mmol/l) bei Frauen, (b) Bluthochdruck: Blutdruck > 140/90 mmHg oder > 130/80 mmHg (unter blutdrucksenkender Medikation), (c) aktiver Raucher.

¹¹ Die detaillierte Beschreibung sowie die Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers befindet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung A16-42 des IQWiG vom 29. September 2016.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten im Mittel einen HbA1c-Wert von 8,0 % auf. Bei ca. 60 % lag der HbA1c-Wert dabei unter 8,0 %, bei ca. 40 % darüber. Etwa 78 % der Patienten litten bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung⁹, die übrigen 22 % waren mindestens einem der Risikofaktoren¹⁰ hierfür ausgesetzt.

Vor Studieneinschluss waren 95 % der Patienten mit Antidiabetika vorbehandelt. Die häufigsten antidiabetischen Medikationen waren Metformin (69 %), Insulin (41 %) und Sulfonylharnstoffe (40 %). Weitere Antidiabetika wurden jeweils von weniger als 10 % der Patienten eingenommen.

Etwa ein Fünftel der Studienpopulation brach die Behandlung vorzeitig ab. Nahezu alle Studienteilnehmer wurden mindestens 1 Jahr beobachtet und es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Patienten in Europa und anderen Regionen. Nach 2 Jahren wurden noch ca. 64 % der europäischen Patienten beobachtet.

Die Studie war bzgl. der Fallzahl und dem Design sowohl für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo als auch für den Nachweis der Überlegenheit bezüglich des primären kombinierten Endpunkts („kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ oder „nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)“) ausgelegt. Bei Erreichen der Nichtunterlegenheit sollte zudem die Überlegenheit von Saxagliptin für diesen Endpunkt gezeigt werden.

Etwa 16 % der Studienteilnehmer wiesen eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung auf (GFR¹² ≤ 50 ml/min).

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung durfte Metformin nur bei einer GFR über 45 ml/min eingesetzt werden, für Patienten im Bereich zwischen GFR 45 bis 59 ml/min musste die Dosis auf maximal 1000 mg täglich reduziert sein. Diese Anwendungseinschränkung ist während des laufenden Bewertungsverfahrens nochmals angepasst worden¹³, wobei dies vom pharmazeutischen Unternehmer im Bewertungsverfahren nicht mehr berücksichtigt werden konnte. Die Kontraindikation von Metformin besteht daher nur noch bei einer GFR unter 30 ml/min; bei einer GFR über 30 ml/min ist die Metformin-Dosis entsprechend der Nierenfunktion anzupassen.

Aus den Studienunterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen den Zulassungen mit Saxagliptin oder auch Metformin (GFR unter 45 ml/min bzw. unter 30 ml/min) behandelt wurden.

In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen und konnte im Studienverlauf jederzeit angepasst werden. Darüber hinaus sollte während der Behandlungsphase Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)¹⁴ soll zur Prävention von Folgeerkrankungen ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % (jedoch auch unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Therapiezielen) angestrebt werden. Dabei sollte eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % nur erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils bzw. durch Medikamente erreichbar ist, welche kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen

¹² Laut Studienprotokoll: estimated glomerular filtration rate, eGFR [ml/min/1.73m²].

¹³ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Anwendung von Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes wird auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgeweitet (3. November 2016) nach positive Opinion des CHMP vom 14. Oktober 2016:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html.

¹⁴ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

(z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) vorweisen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.

In der Studie sollten die HbA1c-Werte und die Nüchternplasmaglukosewerte einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer etwa 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Studienbeginn, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Im Mittel lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei 8,0 % (SD = 1,4 %). Dabei wiesen etwa 40 % der Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 8,0$ % auf. Diese Ergebnisse deuten für einen Teil der Patienten auf einen weiteren Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie hin. Zu Studienbeginn wurden 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin. Obwohl für einen Teil der Patienten der Patienten ein Eskalationsbedarf bestand, erhielten lediglich 6,3 % der Patienten im Kontrollarm eine neu initiierte und längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulin-Dosiserhöhung um mindestens 25 %. Es geht jedoch aus dem Dossier weder hervor wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben noch ob und in welchem Umfang die Gabe von Notfallmedikationen zu diesen zusätzlichen Therapien gehörten. Da zum einen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zum Behandlungsende HbA1c-Werte von nur knapp unter 8 % vorwiesen und damit die HbA1c-Werte somit nur geringfügig niedriger als zu Studienbeginn waren und zum anderen die Nüchternplasmaglukosewerte in beiden Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studie leicht anstiegen, bestehen Unsicherheiten, ob in der Studie für einen Teil der Patienten trotz eines bestehenden Eskalationsbedarfs eine ausreichende antidiabetische Therapieoptimierung gewährleistet war.

Demgegenüber könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist laut Fachinformation Saxagliptin nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Andererseits weisen die Daten auch darauf hin, dass für einen Teil der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten.

Des Weiteren ist den vorliegenden Studienunterlagen nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung der kardiovaskulären Therapie der Patienten im Studienverlauf erfolgte, da unklar ist, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.

Das Verzerrungspotenzial der Studie SAVOR-TIMI 53 wird auf Studienebene als auch für fast alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

Eine konkrete Zuordnung der Daten der SAVOR-TIMI 53 Studie zu den einzelnen Therapie-situationen ist nicht möglich, gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der nachstehenden Erwägungen in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen werden:

Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.

Zu den Ergebnissen der Studie SAVOR-TIMI 53:

Mortalität

Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität

Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulär-bedingter Tod“ vor. In der Studie traten 420 Todesfälle (5,1 %) im Saxagliptin-Arm und 378 Todesfälle (4,6 %) im Kontrollarm auf. Kardiovaskulär-bedingte Todesfälle traten in den Studienarmen jeweils bei 3,2 % der Patienten auf (Saxagliptin-Arm 269 vs. Kontrollarm 260).

Für die Endpunkte liegt eine Diskrepanz zwischen den Angaben in den Modulen und dem Studienprotokoll vor. Die Ursachen für diese Inkonsistenz gehen aus den Unterlagen nicht zweifelsfrei hervor, jedoch könnten den Auswertungen möglicherweise unterschiedliche Beobachtungszeiträume zugrunde liegen.

Morbidität

Kombinierter Endpunkt MACE

Für den kombinierten Endpunkt „Major Adverse Cardiac Events (MACE)“⁷ liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Insgesamt traten 613 Ereignisse im Saxagliptin-Arm und 609 Ereignisse im Kontrollarm auf (jeweils 7,4 % der Patienten). Des Weiteren zeigen auch die einzelnen Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden 3,5 % der Patienten im Saxagliptin-Arm und 2,8 % der Patienten im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007).

Weitere Morbiditätsendpunkte

Für alle anderen Endpunkte „alle Myokardinfarkte“, „alle Schlaganfälle (ischämisch)¹⁵“, „alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)¹⁵“, „alle Myokardinfarkte¹⁵“, „transitorische ischämische Attacke (TIA)¹⁵“ und „andere zerebrovaskuläre Ereignisse¹⁵“, „Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie“, „andere lokale Behandlung von Retinopathien“, „Beginn einer chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation und/oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von > 6,0 mg/dl“ und „Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin-Arm und dem Kontrollarm. Es ergeben sich daraus weder Vor- noch Nachteile von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Mit dem Fragebogen EQ-5D (VAS) werden Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Der Endpunkt ist der Kategorie Morbidität zuzuordnen.

Da ein relevanter Anteil (16,9 %) der Patienten in den Auswertungen des Endpunktes „Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)¹⁶“ zum Behandlungsende nicht berücksichtigt wurden, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Es ist unklar, mit welcher Methode und auf Basis welcher Patienten die Berechnung des Effektschätzers er-

¹⁵ Dieser Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

¹⁶ Der Gesundheitszustand wurde gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens.

folgte. Aus diesem Grund liegen für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Die Ergebnisse der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „Abbruch wegen UE“ sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatische Hypoglykämien

Als Ereignisse des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ musste laut des pharmazeutischen Unternehmers sowohl ein Glukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vorliegen und konnten über den gesamten Studienverlauf gemeldet werden. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind auch ohne Vorliegen engmaschiger HbA1c- und Plasmaglukose-Messungen interpretierbar, da in den Studienarmen keine unterschiedlichen Therapiestrategien zur Erreichung eines vordefinierten Therapieziels verfolgt wurden.

Insgesamt traten bei 703 Patienten (8,5 %) im Saxagliptin-Arm und bei 578 Patienten (7,0 %) im Kontrollarm symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Effekt ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; $p < 0,001$). Daraus ergibt sich ein Nachteil von Saxagliptin verglichen zur Kontrollgruppe bezüglich des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Auswertungen des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ vorgelegt. Diese Daten sollten zeigen, dass das vermehrte Auftreten der symptomatischen Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm nicht auf den Wirkstoff Saxagliptin, sondern vielmehr auf eine zusätzliche Behandlung mit insbesondere Sulfonylharnstoffen zurückzuführen ist. Die Bewertung¹⁷ dieser Daten zeigt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen jedoch nicht verwertbar für die Beantwortung dieser Fragestellung sind.

Zum einen gibt es Überlappungen zwischen den vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Subgruppen und es lassen sich aus diesen Angaben auch keine vollständig disjunkten Gruppen bilden, da beispielsweise in den beiden Subgruppen „jegliche SU“ und „jegliche TZD“ Patienten enthalten sind, die mit einem Sulfonylharnstoff (SU) und einem Thiazolidindion (TZD) vorbehandelt wurden. Darüber hinaus wird der Subgruppe „jegliche SU“ keine Auswertung einer Subgruppe „keine SU-Begleitmedikation“ gegenübergestellt. Da diese Subgruppe auch nachfolgend nicht berechnet werden kann, jedoch ein Vergleich dieser Gruppen notwendig gewesen wäre, kann kein Rückschluss des möglichen Behandlungseffekts der Sulfonylharnstoffe auf den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“ gezogen werden.

Zum anderen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppen unvollständig, da sowohl die in den Analysen aufgeführten Patientenzahlen als auch die Anzahl der erfassten symptomatischen Hypoglykämien nicht den Daten des Dossiers entsprechen. Darüber hinaus sind die genauen Patientenzahlen in der Analyse sowie auch die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse in beiden Behandlungsarmen unklar, da wie bereits beschrieben, die analysierten Gruppen nicht disjunkt sind.

¹⁷ Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie Addendum A16-71 des IQWiG zu den Aufträgen A16-42 und A16-43 vom 16. November 2016.

Schwere Hypoglykämien, Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien

Der Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ wurde definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glukose-Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien.

Die Ergebnisse der Endpunkte „Schwere Hypoglykämien“ und „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“ sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Pankreatitis

Sowohl im Saxagliptin-Arm als auch im Kontrollarm der Studie SAVOR-TIMI 53 wiesen jeweils 0,3 % der Patienten eine Pankreatitis auf. Damit ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt „Pankreatitis“.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c

Die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI wiesen in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn von 8,0 % auf. Zum Studienende konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Saxagliptin-Arm um 0,33 % und bei Patienten im Kontrollarm um 0,03 % gesenkt werden (MD = -0,31 [95 %-KI -0,35; -0,26]; $p < 0,001$). Der mittlere HbA1c-Wert konnte damit im Saxagliptin-Arm statistisch signifikant mehr gesenkt werden verglichen zum Kontrollarm.

Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der HbA1c-Wert-Reduktion im Saxagliptin-Arm verglichen zum Kontrollarm spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

Körpergewicht

Die Patienten wiesen zu Studienbeginn im Saxagliptin-Arm ein mittleres Körpergewicht von 87,7 kg und im Kontrollarm von 88,1 kg auf. Bis zum Studienende konnte das Körpergewicht im Mittel bei den Patienten in beiden Behandlungsarmen um 0,2 kg gesenkt werden. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit

Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.

Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.

Zwar kann aus den bereits ausgeführten Gründen kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezo-

gen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:

Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE⁷ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die *a priori* definierten Subgruppen Region¹⁸ oder kardiovaskuläre Risikogruppe¹⁹. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin

Für Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie bestehend aus Saxagliptin plus Metformin behandelt werden, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Patienten, die Saxagliptin in Kombination mit Metformin erhalten haben, wurden zwar in der Studie SAVOR-TIMI 53 untersucht, jedoch können keine Aussagen spezifisch für die vorliegende Patientengruppe aus der Studie abgeleitet werden. Aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung der Studie werden die Ergebnisse jedoch in ihrer Gesamtheit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Studie D1680C00001 und D1680L00002

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studien D1680L00002 und D1680C00001²⁰ für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid bzw. Glipizid) vor. 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 D1680C00001 des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

¹⁸ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

¹⁹ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

²⁰ 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 ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$ bis $\leq 9,0\%$). 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 % bis $\leq 10\%$. 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 den beiden Studien, 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 (100 - 125 mg/dl¹⁴).

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. Da sich beide Studien bzgl. der Studiendauer und den Einschlusskriterien (hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert) unterscheiden und zudem die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant war, erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen.

Zu den Ergebnissen der Studien D1680C00001 und D1680L00002:

Mortalität und Morbidität:

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.

In der Studie D1680L00002 wurde der Gesundheitszustand durch den 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.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht erhoben. Eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht möglich.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „Therapieabbrüche wegen UE“, „Pankreatitis“ und „Nierenfunktionsstörungen“ zeigten in den beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien

In der Studie D1680C00001 traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxagliptin plus Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener 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 in der Studie verwendeten Glipizid-Dosis (5 mg) hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien.

Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. 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.

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 (0 vs. 43 (10,0 %); Peto-OR = 0,12; 95 %-KI: [0,07; 0,23]; $p < 0,001$). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Es lagen zum Endpunkt „schwere 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.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c

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) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Die Ergebnisse des Endpunktes zeigen zu Woche 52 bzw. 104 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie D1680L00002 konnte der mittlere HbA1c-Wert im Saxagliptin/Metformin-Arm nicht so stark gesenkt werden wie im Vergleichsarm (Veränderung zu Baseline: -0,44 % vs. -0,64 %; MD = 0,20; 95 %-KI: [0,10; 0,30]). 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 65 bis 75 Jahre erreichten 39,7 % der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7 % ohne Hypoglykämie vs. 28,2 % in der Glimepirid plus Metformin-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]).

Gewichtszunahme von mindestens 7 %

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.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Saxagliptin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % lagen. Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimepirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Saxagliptin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien nicht abschließend geklärt werden, ob diese nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Demgegenüber stehen nun die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer Größe, Dauer und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin relevant. Aus den Ergebnissen der Studie geht hervor, dass für den primären Endpunkt „MACE“⁷ zwar keine Vor- oder Nachteile von Saxagliptin bestehen, sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) zeigen. Zudem werden die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für den Endpunkt „bestätigter, nicht schwere Hypoglykämien“ nicht gestützt.

Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in der 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

b) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + 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.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie einen indirekten Vergleich mittels der Studien CV181040 und Tovi 1998 vor.

Wie bereits ausgeführt, kann die Studie SAVOR-TIMI 53 nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin der jeweiligen Vergleichsgruppen herangezogen werden. Zusammengenommen ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch und zieht dazu die Studien CV181040 (Saxagliptin-Seite) und Tovi 1998 (Komparator-Seite) heran. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien sind jedoch 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 Sulfonylharnstoffdosis 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.

Studie 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.

Fazit:

In der Gesamtschau liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien oder indirekte Vergleiche für von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vor.

Ein Zusatznutzen von Saxagliptin für die Patientenpopulation b) ist nicht belegt.

c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

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

Begründung:

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die zwei Studien SAVOR-TIMI 53 und D1680L00006 für einen indirekten Vergleich vor.

Wie bereits ausgeführt, kann die Studie SAVOR-TIMI 53 nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin der jeweiligen Vergleichsgruppen herangezogen werden. Zusammengenommen ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

Für einen indirekten Vergleich schließt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien SAVOR-TIMI 53 und D1680L00006 auf der Saxagliptin-Seite ein. Als Brückenkompparator wählt der pharmazeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo), identifiziert jedoch auf der Komparator-Seite keine Studie, die die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem festgelegten Brückenkompparator vergleicht.

Insgesamt liegen somit weder relevante Daten für einen direkten noch einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Saxagliptin für die Patientenpopulation c) ist nicht belegt.

d) Zwei-/Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Insulin ± 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.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Studien (CV181057 und SAVOR-TIMI 53) vor.

Studie SAVOR-TIMI 53

Wie bereits ausgeführt, wurden in die SAVOR-TIMI 53-Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Auch wenn die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Vergleichsgruppen für die Patientenpopulation d) wahrscheinlich keine fehlende Strukturgleichheit aufweisen, ist jedoch nicht gewährleistet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass die Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung Patienten sind, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist und folglich ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie besteht. Jedoch ist für die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 nur im Saxagliptin-Arm eine Therapieeskalation (mittels Saxagliptin) möglich, wohingegen im Vergleichsarm keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet ist. Aus diesem Grund kann auch für diese Patientenpopulation die Studie nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen werden. Dabei ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

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, da zum einen 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 Insulinregime 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.

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.

Fazit:

Zusammengenommen 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 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: 30. November 2016):

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

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Saxagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA²¹ wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierter 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 derzeit nicht vorgenommen werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.²² ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Saxagliptin wird eine Dosierung von 5 mg einmal täglich sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angenommen.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

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

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.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. 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 „1 – 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen

²¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

²² I.E. = Internationale Einheit.

kann. Gemäß Fachinformation²³ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Für die jeweiligen Patientengruppen kommen folgende Möglichkeiten bzgl. des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien infrage:

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin:

Saxagliptin + Metformin vs. Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin

b) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff:

Saxagliptin + Glibenclamid oder Glimepirid vs. Humaninsulin + Glibenclamid oder Glimepirid

c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin:

Saxagliptin + Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin vs. Humaninsulin ± Metformin

d) Zwei-/Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Insulin ± Metformin:

Saxagliptin + Humaninsulin ± Metformin vs. Humaninsulin ± Metformin

²³ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Saxagliptin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	1 – 2 x täglich 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag (mg/I.E.)	Menge pro Packung ²⁴ (Tabletten/I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Saxagliptin	5 mg	5 mg	98	365
Metformin ²⁵	1.000 mg	1.000 – 3.000 mg	180	365 – 1.095
Glibenclamid ²⁶ oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	1,75 – 10,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1.095 365
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁷	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3.000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁷	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3.000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 I.E.

²⁴ Jeweils größte Packung.

²⁵ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1.000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1.000 – 3.000 mg.

²⁶ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

²⁷ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg Körpergewicht (KG) („Mikrozensus 2013“).

Kosten:

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

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der 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 Apothekenverkaufspreisebene 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 Saxagliptin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH 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 der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Saxagliptin (5 mg)	145,28 €	136,08 € [1,77 € ²⁸ ; 7,43 € ²⁹]
Metformin ³⁰	18,78 €	16,39 € [1,77 € ²⁸ ; 0,62 € ²⁹]
Glibenclamid ³⁰ oder Glimepirid ³⁰	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € ²⁸ ; 0,31 € ²⁹] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ²⁸ ; 0,47 – 5,66 € ²⁹]
Humaninsulin (NPH-Insulin) ³⁰	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁸ ; 6,22 € ²⁹]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ³⁰	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁸ ; 6,22 € ²⁹]

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

²⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

²⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

³⁰ Festbetrag.

bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige 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, Lanzetten und Einmalnadeln 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, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Zu c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Kosten/Packung ³¹	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	17,90 €	1 – 3	365 – 1.095
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1.095
	Einmalnadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 9. Februar 2016 überprüft und bestätigt.

Am 1. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

³¹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. November 2016.

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 30. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 statt.

Mit Schreiben vom 10. November 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. November 2016 übermittelt.

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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung sowie Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. November 2016 30. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 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 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Saxagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 12.11.2013 B2) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt:

Saxagliptin

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 18.01.2017 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

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

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.²

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.³

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 Laut Zulassung vom 1. Oktober 2009, 22. November 2011, 18. Februar 2013 und 26. Juli 2013.

² Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.

³ Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten für die Studie SAVOR-TIMI 53 für die Patientengruppen a) – d)

Endpunkt-kategorie	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation		
Mortalität					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Gesamt mortalität ^c	8280	420 (5,1)	8212	378 (4,6)	HR = 1,11 [0,96;1,27]; 0,154
Morbidität					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch) ^d	8280	613 (7,4)	8212	609 (7,4)	HR = 1,00 [0,89;1,12]; 0,986
kardiovaskulärer Tod ^e	8280	269 (3,2)	8212	260 (3,2)	HR = 1,03 [0,87;1,22]; 0,718
nicht-tödlicher Myokardinfarkt ^f	8280	240 (2,9)	8212	260 (3,2)	HR = 0,92 [0,77;1,09]; 0,336
nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	8280	143 (1,7)	8212	123 (1,5)	HR = 1,15 [0,91;1,47]; 0,240
alle Myokardinfarkte	8280	265 (3,2)	8212	278 (3,4)	HR = 0,95 [0,80;1,12]; 0,528
alle Schlaganfälle (ischämisch) ^g	8280	157 (1,9)	8212	141 (1,7)	HR = 1,11 [0,88;1,39]; 0,379
alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)	8280	172 (2,1)	8212	162 (2,0)	RR = 1,05 [0,85;1,30] ^h ; 0,675 ^{h,i}
TIA	8280	52 (0,6)	8212	58 (0,7)	RR = 0,89

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle		
	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation				
					[0,61;1,29] ^h ; 0,565 ^{h,i}		
andere zerebrovaskuläre Ereignisse (epidurale Hämorrhagie, subdurale Hämorrhagie, andere) ^j	8280	5 (<0,1)	8212	8 (<0,1)	RR = 0,62 [0,20;1,89] ^h ; 0,530 ^{h,i}		
stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	8280	289 (3,5)	8212	228 (2,8)	HR = 1,27 [1,07;1,51]; 0,007 AD = 0,7%		
Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie	8280	32 (0,4)	8212	21 (0,3)	HR = 1,52 [0,88;2,68]; 0,130		
andere lokale Behandlung von Retinopathien	8280	14 (0,2)	8212	11 (0,1)	HR = 1,26 [0,57;2,83]; > 0,05 (0,568) ^h		
Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und/oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von >6,0mg/dl	8280	51 (0,6)	8212	55 (0,7)	HR = 0,90 [0,61;1,32]; 0,590		
Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration	8280	153 (1,8)	8212	147 (1,8)	HR = 1,04 [0,83;1,30]; > 0,05 (0,733) ^h		
Morbidität							
	N ^k	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	N ^k	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand EQ-5D (VAS) ^l	6843	70,6 (18,48)	2,20 ^{m,n} (0,29) ^{m,n}	6715	70,3 (20,68)	2,60 ^{m,n} (0,32) ^{m,n}	MD = -0,40 [-1,25;0,45] ^{n,o} ; 0,356 ^h
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							

Endpunkt-kategorie	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle		
Endpunkt	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation				
keine verwertbaren Daten vorhanden ^p							
Nebenwirkungen							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{h,i}		
UE ^q (ergänzend dargestellt)	8280	6100 (73,7)	8212	6046 (73,6)			
SUE ^q	8280	2148 (25,9)	8212	2095 (25,5)	RR = 1,02 [0,97;1,07]; 0,544		
Abbruch wegen UE ^q	8280	406 (4,9)	8212	410 (5,0)	RR = 0,98 [0,86;1,12]; 0,848		
symptomatische Hypoglykämien ^r	8280	703 (8,5)	8212	578 (7,0)	RR = 1,21 [1,09;1,34]; < 0,001 AD = 1,5 %		
schwere Hypoglykämien ^u	8280	110 (1,3)	8212	96 (1,2)	RR = 1,14 [0,87;1,49]; 0,530 ^{h,i}		
Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien	8280	53 (0,6)	8212	43 (0,5)	HR = 1,22 [0,82;1,83] ^s ; 0,327 ^h		
Pankreatitis ^t	8280	24 (0,3)	8212	21 (0,3)	RR = 1,13 [0,63;2,03] ^h ; 0,750		
Ergänzende Endpunkte							
	N ^k	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	N ^k	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c [%]	6127	8,0 (1,42)	-0,33 (0,027)	5919	8,0 (1,42)	-0,03 (0,027)	MD = -0,31 [-0,35;-0,26] ⁱ ; < 0,001
Körpergewicht [kg]	6426	87,7 (18,69)	-0,2 (SD = 5,3 5)	6247	88,1 (19,37)	-0,2 (SD = 5,4 0)	MD = 0,00 [-0,19;0,19] ^h ; 0,999 ^h
a. basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.							

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Intervention Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation	Kontrolle Placebo + antidiabetische Be- gleitmedikation	Intervention vs. Kontrolle
<p>b. Likelihood ratio test.</p> <p>c. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 424 vs. 383 Ereignisse berichtet.</p> <p>d. Eintreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall.</p> <p>e. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 273 vs. 262 Ereignisse berichtet.</p> <p>f. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 238 vs. 258 Ereignisse berichtet.</p> <p>g. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 139 vs. 132 Ereignisse berichtet.</p> <p>h. Berechnung des IQWiG.</p> <p>i. unbedingter exakter Test nach Andrés et al. 1994.</p> <p>j. für epidurale Hämorrhagien und „andere“ werden jeweils 0 Ereignisse berichtet.</p> <p>k. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>l. wenn nicht anders angegeben, Repeated-Measures-Auswertung der ITT-Population.</p> <p>m. Ergebnisse aus Modul 4; im Studienbericht abweichende Angaben; keine Information zu Berechnung oder Ersetzungsverfahren, daher ist unklar, auf welchen Patienten die Angaben in Modul 4 beruhen.</p> <p>n. lt. pU lokale Berechnung.</p> <p>o. nicht adjustiert.</p> <p>p. Es wurde kein patientenrelevantes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.</p> <p>q. einschließlich Hypoglykämien.</p> <p>r. laut Angaben des pU in Modul 5 liegt bei diesen Ereignissen sowohl ein Glukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vor.</p> <p>s. basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell. Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.</p> <p>t. adjudizierte Ereignisse.</p> <p>u. Definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glukose-Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz zwischen den Behandlungsgruppen; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>			

Zu a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Studienergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 nach Endpunkten⁴:

Endpunkt- kategorie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle	
	Endpunkt	Studie	Gesamt	Patienten mit Ereignissen n (%)		Gesamt N ^a
Mortalität						
Gesamtmortalität						
D1680C00001	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	OR = 1,96 ^b [0,39; 9,78] p = 0,428	
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	1 (0,3)	OR = 1,00 ^b [0,06;16,02] p > 0,999	
Morbidität						
Kardiale Ereignisse^c						
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^d						
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)	OR = 0,30 ^b [0,5;1,74] p = 0,186	

a: 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.

b: Peto-OR

c: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.

d: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.

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

⁴ Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 13-01 vom 27. Juni 2013.

Endpunkt-kategorie	Intervention Saxagliptin + Metformin			Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)			Intervention vs. Kontrolle
	Endpunkt	Studie					
	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)^a							
D1680C00001	Daten wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
Unerwünschte Ereignisse							
	Gesamt N ^b		Patienten mit Ereig- nissen n (%)	Gesamt N ^b		Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE							
D1680C00001 ^c	428		284 (66,4)	430		275 (64,0)	n.a.
D1680L00002 ^d	359		213 (59,3)	359		213 (59,3)	n.a.
Gesamtrate SUE							
D1680C00001 ^d	428		54 (12,6)	430		55 (12,8)	RR = 0,99 [0,69; 1,40] p = 0,955 ^g
D1680L00002 ^d	359		41 (11,4)	359		32 (8,9)	RR = 1,28 [0,83; 1,99] p = 0,289
Therapieabbrüche wegen UE							

Endpunkt- kategorie	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle
	Saxagliptin + Metformin		(Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		
	Endpunkt				
Studie					
D1680C00001 ^d	428	21 (4,9)	430	24 (5,6)	RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557
D1680L00002 ^d	359	16 (4,5)	359	11 (3,1)	RR = 1,45 [0,68; 3,09] p = 0,374 ^g
Hypoglykämien					
Schwere Hypoglykämien					
D1680C00001 ^e	428	k.A.	430	k.A.	k.A.
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	6 (1,7)	OR = 0,24 ^f [0,05; 1,05] p = 0,061
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dL)					
D1680C00001	428	0	430	43 (10,0)	OR = 0,12 ^f [0,07; 0,23] p < 0,001 AD = -10,0 %
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	36 (10,0)	OR = 0,14 ^f [0,07; 0,26] p < 0,001 AD = -9,7 %
Pankreatitis					
D1680C00001	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	p > 0,999
D1680L00002 ^b	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 ^b	359	11 (3,1)	359	10 (2,8)	RR = 1,10 [0,47; 2,56] p = 0,889 ^g

Endpunkt-kategorie	Intervention	Kontrolle	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	Saxagliptin + Metformin	(Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)	
Studie			
<p>a: 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).</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Hierbei wurden Hypoglykämien nicht erfasst.</p> <p>d: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.</p> <p>e: 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.</p> <p>f: Peto-OR.</p> <p>g: Berechnung des IQWiG; Unbedingter exakter Test nach Andrés et al. 1994.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; 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</p>			

Ergänzender Endpunkt: HbA1c-Veränderung ^a				
	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	
Studie	Gesamt N ^b	MW (SE)	Gesamt N ^b	MW (SE)
Ausgangswert				
D1680C00001	423	7,65 % (0,044)	423	7,65 % (0,041)
D1680L00002	353	7,59 % (0,035)	345	7,62 % (0,035)
	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	Intervention vs. Kontrolle	
Studie	Veränderung MW ^c (SE)	Veränderung MW ^c (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]	
Änderung von Baseline zu Woche 52				
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				
D1680C00001	-0,38 (0,040)	-0,38 (0,040)	-0,00 (0,057) [-0,11; 0,11]	

- a: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
b: 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.
c: Adjustiert nach Ausgangswert.
d: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.

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

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

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
ca. 634.600 Patienten
- b) 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:
ca. 35.900 Patienten
- c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
ca. 62.400 Patienten
- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
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 frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

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

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Saxagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA⁵ wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierten Therapie (u.a. Saxagliptin) ausgeführt, dass die klinischen

⁵ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Jahrestherapiekosten⁶:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit Metformin)	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Saxagliptin + Metformin	Summe: 540,07 € – 606,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	Summe: 46,27 € – 177,88 € 62,91 € – 252,00 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

⁶ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016).

- b) 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:

Jahrestherapiekosten⁶:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Saxagliptin + Glibenclamid oder Saxagliptin + Glimepirid	Summe: 519,86 € – 585,00 € 536,50 € – 659,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid	Summe: 392,02 € – 836,14 € 408,66 € – 910,26 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
Lanzetten	6,94 € – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €

- c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Jahrestherapiekosten⁶:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Saxagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Saxagliptin + Metformin + Glimepirid	Summe: 553,10 € – 684,71 € 569,74 € – 758,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 412,23 € – 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
Lanzetten	6,94 € – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €

- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Jahrestherapiekosten⁶:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin)	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Ggf. Metformin	33,24 € – 99,71 €
Saxagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Saxagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 885,82 € – 1.264,80 € 919,06 € – 1.364,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 412,23 € – 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 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 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Saxagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 12.11.2013 B2) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt:

Saxagliptin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:¹

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

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.²

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.³

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) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Laut Zulassung vom 1. Oktober 2009, 22. November 2011, 18. Februar 2013 und 26. Juli 2013.

² Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.

³ 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.



b) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten für die Studie SAVOR-TIMI 53 für die Patientengruppen in Buchstabe a bis d

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation	Kontrolle Placebo + antidiabetische Begleitmedikation	Intervention vs. Kontrolle
Mortalität			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N
			Patienten mit Ereignis n (%)
			Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Gesamtmortalität ^c	8280	420 (5,1)	8212
			378 (4,6)
			HR = 1,11 [0,96; 1,27]; 0,154
Morbidität			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N
			Patienten mit Ereignis n (%)
			Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokard- infarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch) ^d	8280	613 (7,4)	8212
			609 (7,4)
			HR = 1,00 [0,89; 1,12]; 0,986
kardiovaskulärer Tod ^e	8280	269 (3,2)	8212
			260 (3,2)
			HR = 1,03 [0,87; 1,22]; 0,718
nicht-tödlicher Myokardinfarkt ^f	8280	240 (2,9)	8212
			260 (3,2)
			HR = 0,92 [0,77; 1,09]; 0,336
nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	8280	143 (1,7)	8212
			123 (1,5)
			HR = 1,15 [0,91; 1,47]; 0,240



Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Kontrolle Placebo + antidiabetische Begleitmedikation		Intervention vs. Kontrolle
alle Myokardinfarkte	8280	265 (3,2)	8212	278 (3,4)	HR = 0,95 [0,80; 1,12]; 0,528
alle Schlaganfälle (ischämisch) ^g	8280	157 (1,9)	8212	141 (1,7)	HR = 1,11 [0,88; 1,39]; 0,379
alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)	8280	172 (2,1)	8212	162 (2,0)	RR = 1,05 [0,85; 1,30] ^{h,i} ; 0,675 ^{h,i}
TIA	8280	52 (0,6)	8212	58 (0,7)	RR = 0,89 [0,61; 1,29] ^{h,i} ; 0,565 ^{h,i}
andere zerebrovaskuläre Ereignisse (epidurale Hämorrhagie, subdurale Hämorrhagie, andere) ^j	8280	5 (< 0,1)	8212	8 (< 0,1)	RR = 0,62 [0,20; 1,89] ^{h,i} ; 0,530 ^{h,i}
stationäre Behandlung aufgrund von Herz- insuffizienz	8280	289 (3,5)	8212	228 (2,8)	HR = 1,27 [1,07; 1,51]; 0,007 AD = 0,7 %
Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie	8280	32 (0,4)	8212	21 (0,3)	HR = 1,52 [0,88; 2,68]; 0,130
andere lokale Behandlung von Retinopathien	8280	14 (0,2)	8212	11 (0,1)	HR = 1,26 [0,57; 2,83]; > 0,05 (0,568) ^h
Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nieren- transplantation und/oder Feststellung einer Serum- kreatinin-Konzentration von > 6,0 mg/dl	8280	51 (0,6)	8212	55 (0,7)	HR = 0,90 [0,61; 1,32]; 0,590
Verdopplung der Serum- kreatinin-Konzentration	8280	153 (1,8)	8212	147 (1,8)	HR = 1,04 [0,83; 1,30]; > 0,05 (0,733) ^h

Morbidität

	N ^k	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SE)	N ^k	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand EQ-5D (VAS) ^l	6843	70,6 (18,48)	2,20 ^{m, n} (0,29) ^{m, n}	6715	70,3 (20,68)	2,60 ^{m, n} (0,32) ^{m, n}	MD = - 0,40 [-1,25; 0,45] ^{m, n, o} ; 0,356 ^h

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

keine verwertbaren Daten vorhanden^p

Nebenwirkungen

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{h, i}
UE ^q (ergänzend dargestellt)	8280	6100 (73,7)	8212	6046 (73,6)	



Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Kontrolle Placebo + antidiabetische Begleitmedikation		Intervention vs. Kontrolle
SUE ^a	8280	2148 (25,9)	8212	2095 (25,5)	RR = 1,02 [0,97; 1,07]; 0,544
Abbruch wegen UE ^a	8280	406 (4,9)	8212	410 (5,0)	RR = 0,98 [0,86; 1,12]; 0,848
symptomatische Hypoglykämien ^f	8280	703 (8,5)	8212	578 (7,0)	RR = 1,21 [1,09; 1,34]; < 0,001 AD = 1,5 %
schwere Hypoglykämien ^u	8280	110 (1,3)	8212	96 (1,2)	RR = 1,14 [0,87; 1,49]; 0,530 ^{h, i}
Hospitalisierungen aufgrund von Hypo- glykämien	8280	53 (0,6)	8212	43 (0,5)	HR = 1,22 [0,82; 1,83] ^g ; 0,327 ^h
Pankreatitis ^t	8280	24 (0,3)	8212	21 (0,3)	RR = 1,13 [0,63; 2,03] ^h ; 0,750

Ergänzende Endpunkte

	N ^k	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SE)	N ^k	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c [%]	6127	8,0 (1,42)	-0,33 (0,027)	5919	8,0 (1,42)	-0,03 (0,027)	MD = -0,31 [-0,35; -0,26] ^l ; < 0,001
Körpergewicht [kg]	6426	87,7 (18,69)	-0,2 (SD = 5,35)	6247	88,1 (19,37)	-0,2 (SD = 5,40)	MD = 0,00 [-0,19; 0,19] ^h ; 0,999 ^h

a) basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.

b) Likelihood ratio test.

c) Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 424 vs. 383 Ereignisse berichtet.

d) Eintreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall.

e) Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 273 vs. 262 Ereignisse berichtet.

f) Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 238 vs. 258 Ereignisse berichtet.

g) Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 139 vs. 132 Ereignisse berichtet.

h) Berechnung des IQWiG.

i) unbedingter exakter Test nach Andrés et al. 1994.

j) für epidurale Hämorrhagien und „andere“ werden jeweils 0 Ereignisse berichtet.

k) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

l) wenn nicht anders angegeben, Repeated-Measures-Auswertung der ITT-Population.

m) Ergebnisse aus Modul 4; im Studienbericht abweichende Angaben; keine Information zu Berechnung oder Ersetzungsverfahren, daher ist unklar, auf welchen Patienten die Angaben in Modul 4 beruhen.

n) lt. pU lokale Berechnung.

o) nicht adjustiert.

p) es wurde kein patientenrelevantes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.

q) einschließlich Hypoglykämien.



- r) laut Angaben des pU in Modul 5 liegt bei diesen Ereignissen sowohl ein Glukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vor.
- s) basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell. Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.
- t) adjudierte Ereignisse.
- u) definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glukose-Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz zwischen den Behandlungsgruppen; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Zu a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Studienergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 nach Endpunkten:⁴

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimperid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	Gesamt N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	

Mortalität

Gesamtmortalität

D1680C00001	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	OR = 1,96 ^b [0,39; 9,78] p = 0,428
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	1 (0,3)	OR = 1,00 ^b [0,06; 16,02] p > 0,999

Morbidität

Kardiale Ereignisse^c

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^d

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)	OR = 0,30 ^b [0,5; 1,74] p = 0,186

a) 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.

b) Peto-OR

c) Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.

d) Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.

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

⁴ Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 13-01 vom 27. Juni 2013.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin			Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)			Intervention vs. Kontrolle
	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)^a							
D1680C00001	Daten wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
Unerwünschte Ereignisse							
	Gesamt N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%)		Gesamt N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE							
D1680C00001 ^c	428	284 (66,4)		430	275 (64,0)		n. a.
D1680L00002 ^d	359	213 (59,3)		359	213 (59,3)		n. a.
Gesamtrate SUE							
D1680C00001 ^d	428	54 (12,6)		430	55 (12,8)		RR = 0,99 [0,69; 1,40] p = 0,955 ^g
D1680L00002 ^d	359	41 (11,4)		359	32 (8,9)		RR = 1,28 [0,83; 1,99] p = 0,289
Therapieabbrüche wegen UE							
D1680C00001 ^d	428	21 (4,9)		430	24 (5,6)		RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557
D1680L00002 ^d	359	16 (4,5)		359	11 (3,1)		RR = 1,45 [0,68; 3,09] p = 0,374 ^g
Hypoglykämien							
Schwere Hypoglykämien							
D1680C00001 ^e	428	k. A.		430	k. A.		k. A.
D1680L00002	359	1 (0,3)		359	6 (1,7)		OR = 0,24 ^f [0,05; 1,05] p = 0,061
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dL)							
D1680C00001	428	0		430	43 (10,0)		OR = 0,12 ^f [0,07; 0,23] p < 0,001 AD = -10,0 %



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	36 (10,0)	OR = 0,14 ^f [0,07; 0,26] p < 0,001 AD = -9,7 %
Pankreatitis					
D1680C00001	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	p > 0,999
D1680L00002 ^b	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 ^b	359	11 (3,1)	359	10 (2,8)	RR = 1,10 [0,47; 2,56] p = 0,889 ^g

a) 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).

b) 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.

c) Hierbei wurden Hypoglykämien nicht erfasst.

d) Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.

e) 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.

f) Peto-OR.

g) Berechnung des IQWiG; Unbedingter exakter Test nach Andrés et al. 1994.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; 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

Ergänzender Endpunkt: HbA1c-Veränderung^a

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

Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	Intervention vs. Kontrolle
	Veränderung MW ^c (SE)	Veränderung MW ^c (SE)	Gruppen- differenz MW (SE) [95 %-KI]
Änderung von Baseline zu Woche 52			
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]



	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	Intervention vs. Kontrolle
Änderung von Baseline zu Woche 104			
D1680C00001	-0,38 (0,040)	-0,38 (0,040)	-0,00 (0,057) [-0,11; 0,11]

- a) Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
b) 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.
c) Adjustiert nach Ausgangswert.
d) Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.

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

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

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
ca. 634 600 Patienten
- b) 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:
ca. 35 900 Patienten
- c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
ca. 62 400 Patienten
- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
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: 1. Dezember 2016):

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

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u. a. Saxagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie gegebenenfalls geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA⁵ 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 Studiedauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Jahrestherapiekosten:⁶

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit Metformin)	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Saxagliptin + Metformin	Summe: 540,07 € – 606,54 €

⁵ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

⁶ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. November 2016).



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
	Summe:
Glibenclamid + Metformin oder	46,27 € – 177,88 €
Glimepirid + Metformin	62,91 € – 252,00 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

- b) 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:

Jahrestherapiekosten:⁶

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €
	Summe:
Saxagliptin + Glibenclamid oder	519,86 € – 585,00 €
Saxagliptin + Glimepirid	536,50 € – 659,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €
	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder	392,02 € – 836,14 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid	408,66 € – 910,26 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
Lanzetten	6,94 € – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €

- c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Jahrestherapiekosten:⁶

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €
	Summe:
Saxagliptin + Metformin + Glibenclamid oder	553,10 € – 684,71 €
Saxagliptin + Metformin + Glimepirid	569,74 € – 758,83 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,23 € – 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
Lanzetten	6,94 € – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Jahrestherapiekosten:⁶

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin)	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Ggf. Metformin	33,24 € – 99,71 €
	Summe:
Saxagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Saxagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	885,82 € – 1 264,80 € 919,06 € – 1 364,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,23 € – 857,68 €
gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Saxagliptin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das Addendum des IQWiG wurde am 15. Dezember 2016 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

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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 Ärztesellschaften 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

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Saxagliptin \(Neubewertung nach Fristablauf\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Saxagliptin
- **Handelsname:** Onglyza®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-243)

- [Modul 1 \(698,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1565/2016-06-30_Modul1_Saxagliptin.pdf)
- [Modul 2 \(473,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1566/2016-06-30_Modul2_Saxagliptin.pdf)

- **Modul 3A (2,3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1567/2016-06-30_Modul3A_Saxagliptin.pdf)
- **Modul 3B (2,3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1568/2016-06-30_Modul3B_Saxagliptin.pdf)
- **Modul 3C (2,4 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1569/2016-06-30_Modul3C_Saxagliptin.pdf)
- **Modul 3D (2,3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1570/2016-06-30_Modul3D_Saxagliptin.pdf)
- **Modul 4A (8,3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1571/2016-06-30_Modul4A_Saxagliptin.pdf)
- **Modul 4B (9,0 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1572/2016-06-30_Modul4B_Saxagliptin.pdf)
- **Modul 4C (7,0 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1573/2016-06-30_Modul4C_Saxagliptin.pdf)
- **Modul 4D (6,4 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1574/2016-06-30_Modul4D_Saxagliptin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (9,5 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1576/2016-07-01_Informationen-zVT_Saxagliptin-D243.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 Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

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

Als orale Dreifachtherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist:

- Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- 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:
Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin
- in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Kombination bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt; eine Dossievorlage ist für diese Kombination nicht erforderlich.
- als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
- in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Stand der Information: Februar 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2016
- Mündliche Anhörung: 07.11.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Saxagliptin%20-%202016-07-01-D-243) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Saxagliptin - 2016-07-01-D-243*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 07.11.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 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 Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.04.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/52/>)
- [Verfahren vom 01.09.2013 \(Verfahren eingestellt\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/78/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.11.2016 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 31.10.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	25.10.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	25.10.2016
Novo Nordisk Pharma GmbH	14.10.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	21.10.2016
Lilly Deutschland GmbH	24.10.2016
Novartis Pharma GmbH	24.10.2016
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	25.10.2016
Professor Göke, Diabetologen Genossenschaft Hessen eG,	25.10.2016
vfa, Verband Forschender Arzneimittel-hersteller e.V.	25.10.2016
Professor Schnell, Forschergruppe Diabetes e.V.am Helmholtz-Zentrum München	25.10.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Büchner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rohwedder, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Müller-Löbnitz, Hr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Heidenwag, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Wille, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Dicheva, Fr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Thiele, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Gabler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Mehlbürger, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Holzkämper, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tangermann, Fr.	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Hentschke, Hr.	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Klebs, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Gallwitz, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Müller-Wieland , Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Professor Schnell, Forschergruppe Diabetes e.V.am Helmholtz-Zentrum München						
Schnell, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Onglyza® IQWiG-Bericht – Nr.442 Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Neubewertung nach Fristablauf)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Einführung zur Wiedereinreichung des Dossiers zu Saxagliptin (Onglyza®)</p> <p>Der Zusatznutzen von Saxagliptin wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Erstbewertung vom 01.10.2013 bereits anerkannt. Der Beschluss wurde aufgrund zu jenem Zeitpunkt noch nicht ausreichender Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin befristet. Die Befristungsgründe werden in der Neueinreichung anhand der Studie SAVOR-TIMI 53 adressiert und ausgeräumt.</p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung zur Wiedereinreichung des Saxagliptin-Dossiers im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. In der Erstbewertung hatte der G-BA für Saxagliptin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für erwachsene Patienten anerkannt, die mit Saxagliptin in einer Zweifachkombinationstherapie mit Metformin behandelt werden und mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert sind (G-BA, 2013c). Die Begründung des G-BA in den Tragenden Gründen lautete: „Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) bzw. Glipizid handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird.“ (G-BA, 2013a).</p> <p>Der G-BA hat den Zusatznutzen von Saxagliptin mit der Begründung befristet, dass „ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellung-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nahmeverfahren dargestellt wurden. Aufgrund der Chronizität der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich.“ (G-BA, 2013a). Weiter führte der G-BA aus: „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 53) initiiert hat, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.“ (G-BA, 2013a).</p> <p>Demnach legte der G-BA der Anerkennung des Zusatznutzens von Saxagliptin die Studien D1680C00001 und D1680L00002 zugrunde und befristete den Beschluss im Hinblick auf die damals noch laufende Outcome-Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53).</p> <p>Für die Neubewertung nach Fristablauf hat AstraZeneca ein vollständiges, aktualisiertes Dossier vorgelegt. Es enthält neben den bereits im ersten Verfahren präsentierten Studiendaten, die um weitere Endpunkte und Analysen ergänzt wurden, die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53, um die Befristungsgründe entsprechend zu adressieren.</p>	
<p>Bestätigung des bestehenden Zusatznutzens aus dem vorangegangenen Verfahren zu Onglyza® basierend auf den Studien D1680C00001 und D1680L00002</p> <p>Gegenüber der Erstbewertung ergaben sich von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keine weiteren Kritikpunkte zu den Studien D1680C00001 und D1680L00002. Das IQWiG bezieht sich lediglich auf die erste Bewertung, in der es die beiden Studien als nicht relevant erachtete (IQWiG, 2013).</p> <p>AstraZeneca verweist explizit auf den vorliegenden Beschluss des G-BA für</p>	<p>Siehe spezifische Aspekte der Stellungnahme ab Seite 110.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Saxagliptin aus dem vorangegangenen Verfahren, der die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 als relevant für die Nutzenbewertung ausweist und auf Basis dieser Daten einen Zusatznutzen ableitet (G-BA, 2013c). Dementsprechend ist die Evidenz aus den Studien D1680C00001 und D1680L00002 auch im aktuellen Verfahren der Neubewertung nach Fristablauf zu berücksichtigen und belegt unverändert den Zusatznutzen von Saxagliptin.</p> <p>Der G-BA bestätigte, dass mit Saxagliptin in Add-on Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird (G-BA, 2013a). Dies steht im Einklang mit der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ-2 Diabetes (NVL), die die Erlangung einer adäquaten Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien als wichtiges Therapieziel nennt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die NVL betont zudem explizit die hohe Patientenrelevanz dieses Therapieziels. Jedes Hypoglykämie-Ereignis stellt eine potenzielle Gefahr für den Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sowie für sein Umfeld dar. Die Vermeidung von Hypoglykämien und insbesondere von schweren Hypoglykämien stellt somit für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus das oberste Therapieziel dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).</p> <p>Gerade langwirkende Sulfonylharnstoffe, wie Glibenclamid und Glimepirid, die die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im betrachteten Anwendungsgebiet darstellen, sind für ihr hohes Hypoglykämierisiko bekannt. Sie können zu schweren und langanhaltenden Hypoglykämien führen, die in seltenen Fällen sogar tödlich enden können (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Ein eindeutiger Beleg für die hypoglykämische Potenz der Sulfonylharnstoffe zeigt sich in Studie</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>D1680C00001 (Komparator Glipizid): 17,8% der Patienten, welche nie mehr als die Anfangsdosis des Sulfonylharnstoffs erhalten haben, erlitten Hypoglykämien (G-BA, 2013b). Demgegenüber stellt Saxagliptin eine Therapieoption mit einem sehr geringen Hypoglykämierisiko dar. Bedingt durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen ist Saxagliptin den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich des Hypoglykämierisikos eindeutig und nachgewiesen überlegen. Zusätzlich fördern Sulfonylharnstoffe eine ungünstige Gewichtsentwicklung, die unter Behandlung mit Saxagliptin nicht beobachtet wird. Bereits in der Ersteinreichung wurden die Nachteile einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich mit Saxagliptin in Bezug auf das Hypoglykämierisiko und die ungünstige Gewichtsentwicklung auf Basis der Daten der Studien D1680C00001 und D1680L00002 dargestellt (AstraZeneca GmbH, 2013; G-BA, 2013b). Die in der Wiedereinreichung dargestellten weiteren Analysen bestärken diese Aussagen und stellen zusätzliche Sicherheitsaspekte heraus.</p> <p>Für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden in der Wiedereinreichung die in der abgeschlossenen Bewertung aufgeführten Endpunkte nochmals präsentiert. Zusätzlich wurden weitere Analysen und Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Präzisere Operationalisierung der symptomatischen Hypoglykämien (bestätigt und symptomatisch)• Ein veränderter Schwellenwert der Responderanalyse von Patienten mit glykiertem Hämoglobin (HbA1c) <7,5% (statt <6,5% und <7%) ohne Hypoglykämien• Neue Responderanalysen zur Gewichtsveränderung (Gewichtsreduktion >5%, Gewichtszunahme >5%)• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse <p><i>Präzisere Operationalisierung der symptomatischen Hypoglykämien</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>(bestätigt und symptomatisch)</i></p> <p>Durch die präzisere Operationalisierung der symptomatischen Hypoglykämien (bestätigt <u>und</u> symptomatisch) ändert sich die Anzahl der Patienten mit einer Hypoglykämie im Vergleich zum ersten Dossier geringfügig. Der Vorteil für Saxagliptin ist weiterhin hochsignifikant und bestätigt den Zusatznutzen des Wirkstoffes gegenüber der zVT. In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 trat lediglich ein Patient mit Ereignis für bestätigte symptomatische Hypoglykämien im Metformin+Saxagliptin-Arm gegenüber insgesamt 75 Patienten mit Ereignissen im Metformin+Sulfonylharnstoff-Arm auf (Studie D1680C00001: 52 Wochen 0/428 vs. 35/430, 104 Wochen 0/428 vs. 39/430; Studie D1680L00002: 1/359 vs. 36/359). Subgruppenauswertungen zu diesem präziser operationalisierten Endpunkt zeigten hinsichtlich des Alters sowie aller weiteren untersuchten Variablen keine Effektmodifikationen. Im Gegensatz zum vorangegangenen Dossier ist eine Untergliederung der Patientengruppe (Patienten <75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) daher nicht mehr angezeigt. Folglich wurde im aktualisierten Dossier für alle Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 18 Jahren und älter, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p><i>Veränderter Schwellenwert der Responderanalyse von Patienten mit HbA1c <7,5% (statt <6,5% und <7%) ohne Hypoglykämien</i></p> <p>Des Weiteren zeigen die HbA1c-Verläufe, dass das erhöhte Hypoglykämierisiko in der Kontrollgruppe nicht auf die zeitweise stärkere Blutzuckersenkung unter Sulfonylharnstoff-Behandlung zurückzuführen ist. In der mit Sulfonylharnstoff behandelten Patientengruppe treten Hypoglykämien auch vermehrt zu Zeitpunkten auf, in denen die Blutzuckerkontrolle zwischen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beiden Gruppen vergleichbar war. Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Vorteil für Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff hinsichtlich der adäquaten Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien.</p> <p>Der G-BA stufte die Aussagesicherheit der Ergebnisse aus den Studien D1680C00001 und D1680L00002 als Anhaltspunkt ein. Die Begründung des G-BA dazu lautete: „Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse. So lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5% in Studie D1680C00001 bzw. 7,0% in Studie D1680L00002) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war. Dieses gilt jedoch auch sowohl für den jeweiligen Sulfonylharnstoff-Arm als auch für den jeweiligen Saxagliptin-Arm, da sich die jeweiligen Anteile nicht unterschieden.“ (G-BA, 2013a). Die Frage nach der Notwendigkeit einer Therapieintensivierung wurde bereits in der Erstbewertung mit einer Responderanalyse adressiert. In der ursprünglichen Bewertung lag der Schwellenwert der Responderanalysen bei einem HbA1c von <6,5% bzw. <7%, da die zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinien einen HbA1c-Wert von <6,5% empfahlen (Matthaei et al., 2009). Die aktuelle Leitlinie empfiehlt jedoch einen Zielkorridor für einen patientenindividuell festzulegenden Zielwert zwischen 6,5 und 7,5% (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Für Patienten mit einem HbA1c-Wert von >7,5% ist somit eine Therapieintensivierung angezeigt. In der Wiedereinreichung wurde die Responderanalyse dementsprechend angepasst und mit Patienten, deren HbA1c oberhalb des aktuellen Zielkorridors liegt (HbA1c >7,5% zu Baseline), durchgeführt. Bei den Patienten der neuen Responderanalyse war der Anteil der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, in der Saxagliptin-Gruppe signifikant höher als in der Glipizid-Gruppe (Studie D1680C00001). Demnach profitieren auch Patienten, die eine Therapieintensivierung benötigen (HbA1c</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>>7,5% zu Baseline), von einer Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Glipizid und erreichen eine adäquate Blutzuckerkontrolle ohne Hypoglykämien. Diese Analysen stärken die Aussagesicherheit der Ergebnisse, sodass die Aussagesicherheit mindestens auf Hinweis (Ergebnisse aus zwei Studien, die durch zusätzliche Responderanalysen bestätigt werden) heraufgestuft werden kann.</p> <p>Neue Responderanalysen zur Gewichtsveränderung (Gewichtsreduktion >5%, Gewichtszunahme >5%)</p> <p>In der Wiedereinreichung wurden neue Responderanalysen zur Gewichtsveränderung (Gewichtsreduktion >5%, Gewichtszunahme >5%) präsentiert. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem Body Mass Index (BMI) von 27 bis 35 kg/m² in der aktuellen NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Eine Veränderung des Körpergewichts um 5% - insbesondere die Reduktion um 5% - kann daher auf Basis der NVL als klinisch relevant und als Schwellenwert für die Patientenrelevanz im Sinne der Nutzenbewertung angesehen werden. Sowohl in der Studie D1680C00001 als auch in der Studie D1680L00002 zeigte sich ein fazitrelevanter Behandlungsunterschied bei den Endpunkten zur Gewichtsreduktion >5% und Gewichtszunahme >5% zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Der mittlere BMI lag in der Studie D1680C00001 bei 31,42 kg/m² und in der Studie D1680L00002 bei 29,5 kg/m². Dementsprechend ist für einen Großteil der Patienten entsprechend der NVL eine Gewichtsreduktion wünschenswert. Für Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m², die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, zeigte sich in der Studie D1680L00002 sowohl für die Gewichtsreduktion (>5%) als auch für die Gewichtszunahme (>5%) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil (Gewichtsreduktion – Odds Ratio (OR) [95% KI]: 3,50 [1,46;8,43]; Gewichtszunahme - OR [95% KI]: 0,22 [0,07;0,67]). Im Hinblick</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf eine günstige Gewichtsentwicklung profitieren also gerade solche Patienten von einer Behandlung mit Saxagliptin, für die laut Leitlinie eine Gewichtsabnahme empfohlen wird. Daher sollte die günstige Gewichtsentwicklung bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und zugunsten von Saxagliptin gewertet werden.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i></p> <p>Da es das Ziel der Wiedereinreichung war, Sicherheitsbedenken auszuräumen, wurden die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergänzt. Diese umfassten unter anderem die kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse und die Pankreatitis. Die Analysen zu den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse ergaben keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten der Studien D1680C00001 und D1680L00002 unterstützen das positive Sicherheitsprofil von Saxagliptin.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die in der Wiedereinreichung dargestellten Ergebnisse den bereits in der Erstbewertung zugesprochenen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen verdeutlichen und den Zusatznutzenbeschluss des G-BA aus dem vorangegangenen Bewertungsverfahren bestärken.</p> <p>Aufgrund einer präziseren Operationalisierung der Hypoglykämien ist die Aussagesicherheit dieses Endpunktes erhöht. Durch die Darstellung neu aufbereiteter Analysen zum Therapiebedarf und zur Gewichtsveränderung entsprechen die Ergebnisse den aktuellen Leitlinienvorgaben. Die vorgenommenen Aktualisierungen der bereits in der Erstbewertung eingereichten</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten zeichnen zudem ein einheitliches Bild für die gesamte Patientenpopulation (keine Effektmodifikation durch das Alter). Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse stützen überdies das Sicherheitsprofil von Saxagliptin gegenüber den Sulfonylharnstoffen.</p>	
<p>Würdigung der bereits in der Erstbewertung eingereichten Studien, Daten und Vergleiche</p> <p>Anwendungsgebiet B: Saxagliptin Add-on Sulfonylharnstoff</p> <p>Im Anwendungsgebiet (AWG) B ist die vorgelegte Evidenz des adjustierten indirekten Vergleichs mit Studie CV181040 (Saxagliptin vs. Placebo) und Studie Tovi 1998 (Sulfonylharnstoff vs. Placebo) gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und der AM-NutzenV in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Wie bereits in der Stellungnahme zur Erstbewertung angeführt, sind die Ergebnisse der Studie CV181040 aus Sicht von AstraZeneca für die frühe Nutzenbewertung geeignet und sollten bei der Entscheidungsfindung für einen Zusatznutzen berücksichtigt werden (G-BA, 2013b; IQWiG, 2013). Für die Identifizierung geeigneter Brückenkomparatorstudien zur Darstellung eines indirekten Vergleichs wurden gegenüber dem Vorgehen in der ersten Nutzenbewertung strengere Kriterien angewendet. Anhand der neuen Vorgehensweise wurde die Studie Tovi 1998 als geeignete Brückenstudie zur zVT identifiziert. Diese Studie wurde vom IQWiG in der ersten Bewertung als geeignet bewertet, es wurde lediglich eine Unklarheit über die Intervention angemerkt (IQWiG, 2013). Anhand des Vergleichs konnten für das AWG B Vorteile zugunsten von Saxagliptin für die Gewichtsveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert gezeigt werden. Aus den dargestellten Daten lässt sich erkennen, dass sich für keinen Endpunkt ein Schadenspotenzial für Saxagliptin in der Kombination mit Sulfonylharnstoff ergibt.</p> <p>Für die ausführliche Darlegung des Standpunktes von AstraZeneca wird auf</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation b) <u>Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff</u> die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie einen indirekten Vergleich mittels der Studien CV181040 und Tovi 1998 vor.</p> <p>Wie auf Seite110 ausgeführt, kann die Studie SAVOR-TIMI 53 nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin der jeweiligen Vergleichsgruppen herangezogen werden. Zusammengekommen ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.</p> <p>Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch und zieht dazu die Studien CV181040 (Saxagliptin-Seite) und Tovi 1998 (Komparator-Seite) heran. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens der Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p><u>Studie CV181040</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Stellungnahme zur ersten Nutzenbewertung verwiesen (G-BA, 2013b).	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet C: Saxagliptin Add-on Insulin</p> <p>Bezüglich Anwendungsgebiet C ist die vorgelegte Evidenz der Studie CV181057 (Insulin+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin+Metformin+Placebo) gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und der AM-NutzenV in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Wie bereits in der ersten Stellungnahme angeführt, sind die Ergebnisse der Studie CV181057 aus Sicht von AstraZeneca für die frühe Nutzenbewertung ge-</p>	<p><u>Studie Tovi et al., 1998</u></p> <p>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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>In der Gesamtschau liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien oder indirekte Vergleiche für von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) bzw. nur Humaninsulin vor. Ein Zusatznutzen von Saxagliptin für die Patientenpopulation b) ist nicht belegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Studien (CV181057 und SAVOR-TIMI 53) vor.</p> <p><u>Studie SAVOR-TIMI 53</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eignet und sollten bei der Entscheidungsfindung für einen Zusatznutzen berücksichtigt werden (G-BA, 2013b; IQWiG, 2013). Anhand dieser Studie konnte für das AWG C zwar kein Zusatznutzen gezeigt werden, die Daten lassen jedoch erkennen, dass sich auch kein Nachteil für Saxagliptin in der Kombination mit Insulin und Metformin ergibt.</p>	<p>Wie auf Seite 110 ausgeführt, wurden in die SAVOR-TIMI 53-Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Auch wenn die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Vergleichsgruppen für die Patientenpopulation d) wahrscheinlich keine fehlende Strukturgleichheit aufweisen, ist jedoch nicht gewährleistet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass die Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung Patienten sind, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist und folglich ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie besteht. Jedoch ist für die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 nur im Saxagliptin-Arm eine Therapieeskalation (mittels Saxagliptin) möglich, wohingegen im Vergleichsarm keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet ist. Aus diesem Grund kann auch für diese Patientenpopulation die Studie nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen werden. Dabei ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.</p> <p><u>Studie CV181057</u></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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“).</p> <p>Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens, da zum einen 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.</p> <p>Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewer-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tung 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 Insulinregime erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mie) schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie).</p> <p>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 (Gesamt mortalität) 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Zusammengenommen 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 (Met-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.
<p>Studie SAVOR-TIMI 53: Größte anwendungsgebietsübergreifende Evidenz zur Langzeitsicherheit von Saxagliptin</p> <p>Die nach Vorgaben der Food and Drug Administration (FDA) initiierte und durchgeführte Langzeitsicherheits-Studie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) untersuchte die kardiovaskuläre Sicherheit und Verträglichkeit von Saxagliptin in einem rund 16.500 Patienten umfassenden Kollektiv. Die Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 bietet die bestmögliche Evidenz zum Sicherheitsprofil und insbesondere zur kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin. Die Bedeutung der Studie SAVOR-TIMI 53 im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 erkennt auch das IQWiG an und bewertete sie in seinem Bericht (IQWiG, 2016a).</p> <p>Die Studie SAVOR-TIMI 53 ist die größte Langzeitsicherheitsstudie im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2. Die Studie liefert umfangreiche Daten zur Sicherheit von Saxagliptin und stellt damit eine bedeutende Evidenz nicht nur für die Wirkstoffklasse der Gliptine, sondern für die gesamte Diabetesversorgung dar. Im Speziellen ist die Studie darüber hinaus für Deutschland von besonderer Bedeutung, da im Gegensatz zu vielen anderen großen Studien in der Diabetesforschung ein signifikanter Anteil der an der Studie SAVOR-TIMI 53 beteiligten Patienten sowie Zentren aus Deutschland stammt.</p> <p>Die große, internationale, randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie SAVOR-TIMI 53 wurde im Jahr 2010 gestartet und 2013 abgeschlossen. Die Studienergebnisse wurden im Rahmen mehrerer Publikationen veröffentlicht. Ziel der Studie war es, den substanzspezifischen Einfluss von Saxagliptin auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, unabhängig von der HbA1c-Reduktion, zu erfassen. Das Studiendesign war so angelegt, dass eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Saxagliptin erstmalig zum 28. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. <u>Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</u> 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. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses von Saxagliptin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten (SAVOR-TIMI 53), die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten der Langzeitstudie SAVOR-TIMI 53.</p> <p>Fazit der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovas-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer adäquaten Blutzuckerkontrolle gegeben war. In dieser Studie wird die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen Standard of Care (SOC)-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin untersucht. Es ist zu berücksichtigen, dass in der Studie SAVOR-TIMI 53 im gesamten Studienverlauf sowohl der Gebrauch von zusätzlicher antidiabetischer Medikation als auch der Gebrauch von Begleitmedikation gegen kardiovaskuläre Erkrankungen in beiden Behandlungsarmen nach Maßgabe des Arztes zur patientenindividuellen Behandlung explizit empfohlen wurde.</p> <p>Das gewählte Studiendesign der Studie SAVOR-TIMI 53 stellt die bestmögliche verfügbare Evidenz zur kardiovaskulären Sicherheit für Saxagliptin dar. Die FDA Guidance sieht nicht explizit einen Vergleich gegen Placebo oder einen aktiven Komparator vor (Parks, 2011). Allerdings stellt für die Behörde ein Vergleich gegenüber Placebo+SOC die beste Möglichkeit dar, um die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit neuer antidiabetischer Therapien nachzuweisen.</p> <p>Die neuen Daten der Studie SAVOR-TIMI 53 zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin wurden vollständig im vorliegenden Dossier dargestellt, um die Befristungsgründe der ersten, positiven Bewertung zu adressieren und auszuräumen.</p> <p>Die Studie SAVOR-TIMI 53 bietet die größtmögliche Evidenz zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin und ist aus diesem Grund Bestandteil des vorgelegten Dossiers zur Nutzenbewertung. Die Ergebnisse der Gesamtstudie stellen den Kontext für die zVT-Vergleiche her und werden im Dossier unterstützend dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin sind im Wesentlichen die Ergebnisse der zVT-Vergleiche heranzuziehen, da diese die für das Verfahren ausschlaggebenden Populationen präsentieren. Die Gesamtstudie ist in diesem Zusammenhang von ergänzender Bedeutung.</p>	<p>kulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den ausgeführten Gründen (siehe Ausführungen ab Seite 110) kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE⁷ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behand-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region³⁸ oder kardiovaskuläre Risikogruppe³⁹. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.</p> <p>Insgesamt bestehen auf Basis der vorgelegten Daten durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichsthera-</p>

³⁸ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

³⁹ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</p>
<p>Bedarf, Bedeutung und Relevanz der DPP-4-Inhibitoren in der Diabetes-Versorgung</p> <p>Mit rund 6 Millionen erkrankten Patienten zählt der Diabetes mellitus zu den Volkskrankheiten in Deutschland (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). Mit 80 bis 90% entfällt der überwiegende Anteil der Patienten auf die Ausprägung des Typ-2-Diabetes mellitus (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012). Es wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Betroffenen in Deutschland in den nächsten Jahren weiter steigen wird. Die Versorgung der Patienten stellt aufgrund der heterogenen Patientencharakteristika und der häufig auftretenden Multimorbidität eine große Herausforderung im praktischen Behandlungsalltag dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Ist eine Therapie mit Diät und körperlicher Aktivität nicht mehr ausreichend, um die Patienten adäquat zu behandeln, stehen eine Reihe von Arzneimitteln für die Versorgung der Betroffenen in Deutschland zur Verfügung. Aufgrund der Komplexität der Therapie ist die Vielfalt zuverlässiger, sicherer und wirksamer Arzneimittel essentiell für die patientenindividuelle Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedarf, Bedeutung und Relevanz der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren werden sowohl in internationalen wie auch nationalen Leitlinien deutlich und spiegeln sich anhand von konkreten Versorgungsdaten für die Diabetestherapie in Deutschland wieder.</p> <p>Weltweit gehören DPP-4-Inhibitoren zum etablierten Repertoire der Diabetestherapie und sind integraler Bestandteil der Therapiealgorithmen in internationalen Leitlinien.</p> <p>Im 2015 aktualisierten Konsensuspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) wird die Klasse der DPP 4-Inhibitoren als Alternative der ersten Wahl genannt, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (Inzucchi et al., 2015). Die Therapieempfehlungen des britischen Institute for Health and Care Excellence (NICE) geben den DPP-4-Inhibitoren den gleichen Stellenwert und empfehlen sie neben einem Sulfonylharnstoff und dem (in Deutschland nicht erstattungsfähigen) Pioglitazon für Patienten, für die Metformin nicht in Frage kommt (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015). Entsprechend wird als erste Eskalationsstufe eine Kombination von Metformin mit z.B. einem DPP-4-Inhibitor bzw. bei Metformin-Unverträglichkeit eines DPP-4-Inhibitors mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Pioglitazon empfohlen. Auch eine Dreifachkombination unter Einschluss von DPP-4-Inhibitoren wird hier als mögliche Alternative zum Beginn einer Insulintherapie empfohlen.</p> <p>Im Consensus-Statement amerikanischer Endokrinologen werden DPP-4-Inhibitoren neben anderen Wirkstoffen sowohl für die Initialtherapie als auch für die Kombinationstherapie (einschließlich Add-on Insulin) als Alternative zu Metformin empfohlen (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE), 2016).</p> <p>In Hinblick auf die Diabetes-Versorgung in Deutschland ist hervorzuheben,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass die DPP-4-Inhibitoren seit vielen Jahren für die Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen und in der deutschen Arzneimittelversorgung verfügbar sind. In der NVL sind die DPP-4-Inhibitoren explizit auf der zweiten Therapiestufe nach Metformin aufgeführt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Wirkstoffklasse der DPP-4-Inhibitoren ist folglich fester Bestandteil der Diabetes-Versorgung in Deutschland und spielt eine wichtige Rolle in der Therapiekaskade vieler Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Bei rund 1,4 Millionen Patienten sind die DPP-4-Inhibitoren zentraler Bestandteil ihrer Behandlungsstrategie. Damit wird rund jeder fünfte Patient in Deutschland zuverlässig, sicher und wirksam mit einem Präparat dieser Wirkstoffklasse therapiert.</p> <p>Die differenzierte Betrachtung der Therapiekaskade zeigt zudem die große Bedeutung der Wirkstoffklasse insbesondere für Patienten nach Metformin. Rund 54% der mit Metformin vorbehandelten Patienten werden bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle auf eine Therapie mit DPP-4-Inhibitoren eingestellt (Wolter, 2016b). Damit wird jeder zweite Patient, dessen Metformintherapie den Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrolliert, in der Folge mit einem DPP-4-Inhibitor behandelt. Für die mit Metformin nicht mehr ausreichend therapierten Patienten stellen die DPP-4-Inhibitoren die wichtigste und am häufigsten eingesetzte Therapieoption dar. Die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren stellt auf dieser Stufe damit immer mehr den Standard dar.</p> <p>Allerdings sind die DPP-4-Inhibitoren nicht nur auf der zweiten Therapiestufe fest im praktischen Versorgungsalltag verankert, sondern spielen in allen Instanzen eine wesentliche Rolle. Rund die Hälfte der eingesetzten DPP-4-Inhibitoren wird auf der zweiten Therapiestufe eingesetzt. Allerdings werden auch jeweils 19% der DPP-4-Inhibitoren auf der ersten und dritten Therapielinie zur Behandlung der Patienten verwendet. Rund 13% der zur Diabetes-Versorgung eingesetzten DPP-4-Inhibitoren kommt auf der vierten The-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapiestufe oder später zum Einsatz (Wolter, 2016a). Die DPP-4-Inhibitoren sind demnach auch in späteren Behandlungsphasen noch Teil der Therapiekaskade. Dies hebt die große Bedeutung und Relevanz der DPP-4-Inhibitoren für die Diabetes-Versorgung in Deutschland erneut hervor. Um die Therapievelfalt zu gewährleisten, ist auch innerhalb der Klasse der DPP-4-Inhibitoren an sich eine Vielfalt wünschenswert, um jeden der knapp 6 Millionen Diabetes-Patienten in Deutschland individuell nach seinen Bedürfnissen behandeln zu können.</p> <p>Die seit Jahren gefestigte und wachsende Bedeutung der DPP-4-Inhibitoren in der Diabetes-Versorgung liegt insbesondere im vorhandenen Bedarf begründet, welcher sich unter anderem aus den Wirk- und Sicherheitsprofilen der übrigen Therapieoptionen ergibt.</p> <p>So bestehen für die Therapie mit Metformin einige Kontraindikationen, die den Einsatz dieser Substanz nicht bei allen Patienten zulassen. Unter den Kontraindikationen für Metformin ist vor allem die nachlassende Nierenfunktion zu nennen (GFR <60 ml/min). Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz liegt in Deutschland bei 1.050 Fällen pro eine Million Einwohner, in etwa 30 bis 40% der Fälle wird Diabetes als ursächlich angenommen. Im Jahr 2001 entwickelten 15.148 Personen (184 pro 1 Million der Bevölkerung) eine terminale Niereninsuffizienz, davon 36% mit einem Diabetes (Frei und Schober-Halstenberg, 2002).</p> <p>Im Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz sind weitere Einschränkungen zu beachten. Gegen die Verwendung von Sulfonylharnstoffen, insbesondere von Glibenclamid, spricht z.B. die gegenüber Nierengesunden zu-</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung durfte Metformin nur bei einer GFR über 45 ml/min eingesetzt werden, für Patienten im Bereich zwischen GFR 45 bis 59 ml/min musste die Dosis auf maximal 1000 mg täglich reduziert sein. Diese Anwendungseinschränkung ist während des laufenden Bewertungsverfahrens nochmals angepasst worden⁴⁰. Die Kontraindikation von Metformin besteht nur noch bei einer GFR unter 30 ml/min; bei einer GFR über 30 ml/min ist die Metformin-Dosis entsprechend der Nierenfunktion anzupassen.</p>

⁴⁰ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Anwendung von Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes wird auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgeweitet (3. November 2016) nach positive Opinion des CHMP vom 14. Oktober 2016:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sätzlich erhöhte Häufigkeit von Hypoglykämien. Beschränkt man sich für Kombinationen nach Metformin-Monotherapie auf die von der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) präferierten Wirkstoffe Insulin und Glibenclamid, so lässt sich das in der NVL ausgewiesene Behandlungsziel „Vermeidung von Hypoglykämien“ in vielen Fällen, und vor allem bei eingeschränkter Nierenleistung, nur auf Kosten der Glukosekontrolle erreichen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Ein HbA1c-Wert von weniger als 6,5% ohne Hypoglykämien sollte aber weiterhin angestrebt werden, um die langfristige kardiovaskuläre Prognose zu optimieren.</p> <p>Bei der Bewertung der Sulfonylharnstoffe sollte auch die Diskussion um die kardiovaskuläre Sicherheit dieser Wirkstoffgruppe berücksichtigt werden. Aus Metaanalysen sowohl randomisierter Studien (Freeman, 2015) als auch von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (Forst et al., 2013) wurde eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität abgeleitet. Das Schlaganfallrisiko, berechnet aus einer Metaanalyse randomisierter Studien, lag unter Sulfonylharnstoffen signifikant höher als unter anderen anti-diabetischen Therapien und erreichte im Vergleich gegen DPP-4-Inhibitoren ein Hazard Ratio (HR) von 4,42 (Monami et al., 2013). Ein Vergleich von Sulfonylharnstoffen untereinander ergab für Glibenclamid ein höheres kardiovaskuläres Risiko als für Glipizid oder Glimepirid (Simpson et al., 2015).</p> <p>Die Gliptine zeichnen sich durch ein fehlendes intrinsisches Hypoglykämierisiko aus und können, ggfs. in reduzierter Dosis, auch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) eingesetzt werden (AstraZeneca GmbH, 2016b).</p>	<p>In der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf konnten die positiven Ergebnisse bzgl. der Vermeidung von symptomatischen Hypoglykämien der Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss durch die Langzeitstudie SAVOR-TIMI 53 nicht bestätigt werden.</p>
<p>Im Spezifischen Teil dieser Stellungnahme äußert sich AstraZeneca zu folgenden Aspekten:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>1. Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</u></p> <p>Leitlinienkonforme antidiabetische und antihypertensive Begleitmedikation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>1.1 Antidiabetische Begleittherapie in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>1.2 Antihypertensive Begleittherapie in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>1.3 Eskalationsbedarf in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>1.4 Effektmodifikation durch die Faktoren Region und Ethnie in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p><u>2. Studie SAVOR-TIMI 53, Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>2.1 Anwendungsgebiet A - Add-on Kombination mit Metformin: Annäherung der Studie SAVOR-TIMI 53 an einen direkten Vergleich mit der zVT Metformin+Sulfonylharnstoff</p> <p>2.2 Anwendungsgebiet C - Add-on Kombination mit Insulin: Direkter Vergleich mit der zVT Insulin + Metformin (ggf. nur Insulin)</p> <p>2.3 Anwendungsgebiet D - Add-on Kombination mit Metformin+Sulfonylharnstoff: Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin + Metformin</p> <p><u>3. Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</u></p> <p>3.1 Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo hinsichtlich</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der kardiovaskulären Sicherheit, dem Gesamtüberleben und dem generellen Sicherheitsprofil</p> <p>3.2 Stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <p>3.3 Symptomatische Hypoglykämien</p> <p>3.4 Schwere Hypoglykämien</p> <p>3.5 (Akute) Pankreatitis</p> <p>3.6 Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class</p> <p><u>4. Kostenkalkulation</u></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 70; S. 10-11	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>1. Leitlinienkonforme antidiabetische und antihypertensive Begleitmedikation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>1.1 Antidiabetische Begleittherapie in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Insgesamt ist davon auszugehen, dass bei einem Großteil der Patienten der Studie SAVOR-TIMI 53 die blutzuckersenkende Behandlung inadäquat war (entweder nicht ausreichend optimiert oder keine zulassungsgemäße Anwendung).“</i></p>	<p>In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen und konnte im Studienverlauf jederzeit angepasst werden. Darüber hinaus sollte während der Behandlungsphase Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)⁴¹ soll zur Prävention von Folgeerkrankungen ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % (jedoch auch unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Therapiezielen) angestrebt werden. Dabei sollte eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % nur erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils bzw. durch Medikamente erreichbar ist, welche kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) vorweisen und deren Nutzen in Bezug auf klinische</p>

⁴¹ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Das IQWiG hinterfragt die adäquate antidiabetische Behandlung in der Studie SAVOR-TIMI 53. Daher stellt AstraZeneca Shift-Analysen dar, um aufzuzeigen, wie sich die Einstellung des Blutzuckers im Studienverlauf in Bezug auf die HbA1c-Schwellenwerte 7,5 (Tabelle B-2) und 8% (Tabelle B-1) entwickelt hat. Die Darstellung erfolgt auf Patientenebene und nicht anhand von Mittelwerten.</p> <p>Entsprechend der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ und zur Primärprävention von Folgekomplikationen ist für den HbA1c ein Zielkorridor zwischen 6,5 und 7,5% anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Bei älteren Patienten wird der Zielbereich auf 7 bis 8% erhöht. Die NVL weist zudem darauf hin, dass patientenindividuelle Therapieziele davon abweichen können und im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. Da es sich bei der Population in der Studie SAVOR-TIMI 53 vor allem um ältere Patienten handelt, die häufig multimorbide und in der Mehrzahl schon in der Sekundärprävention sind, kann man davon ausgehen, dass der angestrebte HbA1c-Zielwertbereich in vielen Fällen eher im oberen Bereich von 7 bis 8% liegt.</p> <p><i>Die Mehrheit der Patienten hat eine ausreichende Therapieein-</i></p>	<p>Endpunkte belegt ist.</p> <p>In der Studie sollten die HbA1c-Werte und die Nüchternplasmaglukosewerte einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer etwa 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Studienbeginn, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Im Mittel lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei 8,0 % (SD = 1,4 %). Dabei wiesen etwa 40 % der Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 8,0$ % auf. Diese Ergebnisse deuten für einen Teil der Patienten auf einen weiteren Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie hin. Zu Studienbeginn wurden 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin. Obwohl für einen Teil der Patienten der Patienten ein Eskalationsbedarf bestand, erhielten lediglich 6,3 % der Patienten im Kontrollarm eine neu initiierte und längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulin-Dosiserhöhung um mindestens 25 %. Es geht jedoch aus dem Dossier weder hervor wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben noch ob und in welchem Umfang die Gabe von Notfallmedikationen zu diesen zusätzlichen Therapien gehörten. Da zum einen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zum Behandlungsende HbA1c-Werte von nur knapp unter 8 % vorwiesen und damit die HbA1c-Werte somit nur geringfügig niedriger als zu Studienbeginn waren und zum anderen die Nüchternplasmaglukosewerte in beiden Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studie leicht anstiegen, bestehen Unsicherheiten, ob in der Studie für einen Teil der Patienten trotz eines bestehen-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tensivierung erhalten</p> <p>Wie korrekt vom IQWiG angemerkt, ist davon auszugehen, dass für die Mehrheit der Patienten, die zu Beginn der Studie einen HbA1c-Wert von $\geq 8\%$ aufwiesen (etwa 40% aller Patienten mit Messwert), ein Intensivierungsbedarf bestand. Von den etwa 40% der Patienten, die zu Beginn einen HbA1c $\geq 8\%$ aufwiesen, erreichten etwa 41% im Saxagliptin-Arm und 28% im Placebo-Arm nach einem Jahr einen HbA1c von $< 8\%$. Demnach ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine Intensivierung der antidiabetischen Begleittherapie erfolgreich durchgeführt werden konnte.</p> <p>Bei 24,0 bzw. 28,9% der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Beginn und auch nach einem Jahr noch über dem empfohlenen Schwellenwert von 8%. Ein geringer Anteil von 7,0 bzw. 10,8% an Patienten in der Saxagliptin- bzw. Placebo-Gruppe überschritt innerhalb von einem Jahr den Schwellenwert von 8%.</p> <p>Des Weiteren zeigte sich, dass circa 53% bzw. 49% der Patienten in der Saxagliptin- bzw. Placebo-Gruppe zu Beginn einen HbA1c von $< 8\%$ aufwiesen und diesen Wert auch nach einem Jahr beibehalten haben. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten trotz der Progression der Krankheit erfolgreich in ihrem Zielwertbereich gehalten werden konnten. Dies bedeutet, dass in der Saxagliptin-Gruppe etwa 16% der Patienten eine erfolgreiche Therapieeskalation erhielten, die sie unter einen HbA1c-Wert von 8% brachte und bei gut 53% der Patienten der Blutzucker erfolgreich im Zielwertbereich gehalten</p>	<p>den Eskalationsbedarfs eine ausreichende antidiabetische Therapieoptimierung gewährleistet war. Demgegenüber könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist laut Fachinformation Saxagliptin nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Andererseits weisen die Daten auch darauf hin, dass für einen Teil der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten.</p> <p>Des Weiteren ist den vorliegenden Studienunterlagen nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung der kardiovaskulären Therapie der Patienten im Studienverlauf erfolgte, da unklar ist, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden konnte. Anhand dieser Zahlen kann davon ausgegangen werden, dass über 69% der Patienten ausreichend therapiert waren. In der Placebo-Gruppe erhielten etwa 11% der Patienten eine angemessene Therapieeskalation und bei gut 49% war der Blutzucker weiterhin im Zielbereich. Demnach kann angenommen werden, dass in dieser Gruppe die Mehrheit der Patienten eine ausreichende Therapie erhielten.</p> <p>Wird von einem HbA1c-Schwellenwert von 7,5% ausgegangen, verringert sich der Anteil der Patienten, die zu Beginn und nach einem Jahr adäquat eingestellt waren, in Richtung der Patienten, die zu Beginn und nach einem Jahr über dem Schwellenwert lagen (Tabelle B-2). Die Daten der Shift-Analyse für einen HbA1c-Schwellenwert von 7,5 und 8% nach zwei Jahren ergeben ein ähnliches Bild (Tabelle B-1, Tabelle B-2). Es waren jedoch weniger Patienten in der Analyse (d.h. Patienten mit Messung), weshalb die Ergebnisse beispielhaft anhand des Verlaufs nach einem Jahr interpretiert wurden.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine günstige Entwicklung ihrer Blutzuckerkontrolle erreichten bzw. deren Langzeitwert unter die HbA1c-Schwellenwerte absank, war in allen Vergleichen der Shift-Analyse in der Saxagliptin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Daten zur Begleitmedikation zeigen, dass die Absenkung des HbA1c im Placebo-Arm durch die vermehrte Gabe zusätzlicher antidiabetischer Begleitmedikation erreicht wurde (Tabelle C-1). Obwohl in der Placebo-Gruppe bei mehr Patienten eine Anpassung der antidiabeti-</p>	<p>kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Medikation oder eine zusätzliche Gabe einer neuen antidiabetischen Medikation erfolgte (HR [95%-KI]: 0,77 [0,73;0,82]) (Scirica et al., 2014), gleicht diese Anpassung den antidiabetischen Effekt von Saxagliptin im Interventions-Arm nicht vollständig aus. Dies spiegelt sich, wie bereits dargestellt, auch im unterschiedlichen HbA1c-Verlauf in beiden Armen wider.</p> <p>Die auf den ersten Blick nicht ausreichende Therapieeskalation kann mehrere Gründe haben: Zum einen kann durch den halbjährlichen Abstand der Visiten die Krankheitsprogression die Therapieeskalation wieder ausgleichen. Zum anderen kann eine Therapieeskalation für einen Patienten trotz erhöhtem HbA1c nicht angezeigt sein. Bei älteren, multimorbiden Patienten empfiehlt die NVL beispielsweise, auch HbA1c-Werte über 8% noch zu tolerieren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Mehrzahl der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 ist aufgrund von Diabetes und einer kardiovaskulären Vorerkrankung als multimorbide zu bezeichnen. Darüber hinaus waren die Ärzte laut Studienprotokoll explizit dazu aufgefordert die Patienten gemäß den jeweils gültigen Leitlinien zu behandeln. Mit Ausnahme des Ausschlusses anderer inkretinbasierter Wirkstoffe gab es im Studienprotokoll keine Einschränkungen hinsichtlich der Anpassung der Medikation, weder hinsichtlich des zeitlichen Einsatzes noch der Eskalationsschemata (siehe Abschnitt 1.3 Eskalationsbedarf in der Studie SAVOR-TIMI 53).</p> <p>Der Befund, dass das angestrebte Therapieziel einer gleichwertigen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen Blutzuckerkontrolle („Glycemic Equipoise“) nicht vollständig erreicht wird, da im Placebo-Arm die Therapie eher zurückhaltend eskaliert wird, ist für ähnlich angelegte Outcome-Studien typisch und spiegelt offensichtlich die Versorgungsrealität wider (IQWiG, 2016b; IQWiG, 2016c).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die blutzuckersenkende Behandlung in der Studie SAVOR-TIMI 53 ist als in der Regel adäquat, leitliniengerecht und der Versorgungsrealität entsprechend anzusehen.</p> <p>1.2 Antihypertensive Begleittherapie in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Etwa 40% der Patienten hatten sowohl zu Studienbeginn als auch zum Behandlungsende einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg. Es ist unklar, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung blutdrucksenkender Medikamente oder die Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.“</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Das IQWiG wirft die Frage auf, ob der Blutdruck bei Patienten der Studie SAVOR-TIMI 53 leitlinienkonform eingestellt wurde. Die NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ empfiehlt, bei diesen Patienten den systolischen Blutdruck auf <140 mmHg abzusenken (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Betrachtungsweise des IQWiG berücksichtigt jedoch die patientenindividuelle Situation nicht. Um diesen Punkt zu adressieren, hat AstraZeneca Shift-Analysen durchgeführt, die zeigen, wie sich die Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf entwickelt hat (Tabelle D-1).</p> <p>Von den Patienten, die zu Studienbeginn einen erhöhten Blutdruck aufwiesen (etwa 43% aller Patienten), erreichten knapp 48% nach einem Jahr einen systolischen Blutdruck von <140 mmHg. Bezogen auf die Gesamtstudie betrifft dies 20,7 bzw. 19,9% der Patienten in der Saxagliptin- bzw. Placebo-Gruppe. Demnach ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine erfolgreiche Intensivierung der antihypertensiven Begleittherapie durchgeführt wurde.</p> <p>Des Weiteren zeigte sich, dass 44,3 bzw. 44% der Patienten in der Saxagliptin- bzw. Placebo-Gruppe zu Beginn einen systolischen Blutdruck von <140 mmHg aufwiesen und diesen auch nach einem Jahr beibehalten haben. Dies deutet darauf hin, dass der Blutdruck dieser Patienten im Verlauf der Studie adäquat eingestellt war.</p> <p>Bei 22,7 bzw. 23,1% der Patienten lag der Blutdruck zu Beginn und</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch nach einem Jahr noch über dem empfohlenen Schwellenwert. Ein geringer Anteil von 12,2 bzw. 13,0% an Patienten in der Saxagliptin- bzw. Placebo-Gruppe überschritt innerhalb von einem Jahr den Schwellenwert von 140 mmHg.</p> <p>Dies bedeutet, dass etwa 20% der Patienten eine angemessene Therapieeskalation erhielten und bei gut 40% der Patienten der Blutdruck adäquat eingestellt war. Anhand dieser Zahlen kann davon ausgegangen werden, dass über 60% der Patienten ausreichend therapiert waren.</p> <p>Die Daten der Shift-Analyse nach zwei Jahren ergeben ein ähnliches Bild. Es waren jedoch weniger Patienten in der Analyse, weshalb die Ergebnisse beispielhaft anhand des Verlaufs nach einem Jahr interpretiert wurden.</p> <p>In den Shift-Analysen zum Blutdruck war der Anteil der Patienten in allen Vergleichsgruppen und zu beiden Zeitpunkten zwischen der Saxagliptin und der Placebo-Gruppe jeweils vergleichbar. Dies spiegelt sich auch in der kardiovaskulären Begleittherapie im Therapieverlauf in den beiden Behandlungsarmen wieder. Die beiden Gruppen sind hinsichtlich der kardiovaskulären Begleitmedikation sowohl zu Baseline als auch im Studienverlauf vergleichbar (Tabelle E-1).</p> <p>Insgesamt ist demnach nicht zu erwarten, dass eine unterschiedliche kardiovaskuläre Begleitmedikation oder abweichende Blutdruckwerte die kardiovaskulären Endpunkte zugunsten eines der beiden Be-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlungsarme beeinflussen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Mehrheit der Patienten der Studie SAVOR-TIMI 53 mit einem erhöhten systolischen Blutdruckwert fand durch den patientenindividuellen Einsatz antihypertensiver Medikation eine ausreichende und adäquate Kontrolle ihres Blutdrucks statt.</p> <p>1.3 Eskalationsbedarf in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Die nur in geringem Maße vorgenommenen Therapieeskalationen könnten auch darauf hindeuten, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten kein Eskalationsbedarf bestand, weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Im Hinblick auf den Eskalationsbedarf verweist AstraZeneca auf die in dieser Stellungnahme vorgelegten Ausführungen zu antidiabetischer und antihypertensiver Begleitmedikation. Anhand dieser differenzierten Betrachtungsweise kann aufgezeigt werden, dass für den Großteil der Patienten eine patientenindividuell adäquate Therapie stattgefunden hat.</p> <p>Im Studienprotokoll war vorgesehen, dass die Therapie eskaliert</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(oder ggf. deeskaliert) wird, sobald der behandelnde Arzt dies für erforderlich hält. Die Entscheidung wurde daher nicht auf Basis eines im Studienprotokoll vorgegebenen Therapieschemas gefällt, sondern im Hinblick auf die Konstitution, das Risikoprofil sowie die jeweilige Therapiesituation der Patienten. Dieses Studiendesign spiegelt die Behandlungsrealität wieder.</p> <p>Eine auf den ersten Blick geringfügige Eskalation kann demnach für einen gewissen Teil der Patienten gerechtfertigt und ausreichend sein. Zudem kann aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation ein geringfügiger Eskalationsbedarf mehrere Gründe haben. Grundsätzlich können oder sollten bei älteren Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko höhere HbA1c-Werte toleriert werden. Entsprechend der NVL zur Therapie des Typ 2 Diabetes kann bei älteren Patienten der empfohlene HbA1c-Zielbereich auf 7 bis 8% ausgedehnt werden. Die Leitlinie weist zudem darauf hin, dass patientenindividuelle Therapieziele davon abweichen können und nach Ermessen des behandelnden Arztes auch höhere HbA1c-Werte im Einzelfall sinnvoll sein können.</p> <p>Des Weiteren können auch Unverträglichkeiten oder andere patientenindividuelle Gründe gegen eine Eskalation sprechen. Auch in diesen Fällen ist die Behandlung als patientenindividuell adäquat zu bezeichnen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Individuelle Patientencharakteristika können einer Therapie- eskalation entgegenstehen</p> <p>Die in die Studie SAVOR-TIMI 53 eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 65 Jahre alt und hatten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren. Sie stellen somit eine Population dar, deren Bedarf zum überwiegenden Teil in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse liegt. Die mediane Diabetesdauer der Patienten beträgt 10,3 Jahre, d.h. die Patienten sind bereits im Vorfeld der Studie in langjähriger Behandlung gewesen. Es kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der langjährigen Diabeteserkrankung bereits vor der Studie verschiedene Therapie-Eskalationen stattgefunden haben. In Anbetracht des Alters, der Krankheitsdauer und des kardiovaskulären Profils dieser Patienten ist eine sorgsame Therapieanpassung besonders gefragt. Dies kann beispielsweise eine langsame Eskalationsgeschwindigkeit wie auch eine Eskalation in kleineren Dosierungsschritten oder sogar das Unterlassen einer weiteren Eskalation bedeuten. Bei Patienten in einem Alter und mit einer Diabetesdauer wie in der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte der Vermeidung von Hypoglykämien besondere Beachtung beigemessen werden.</p> <p>Grundsätzlich entspricht das Vorgehen aus der Studie SAVOR-TIMI 53 mit Blick auf das patientenindividuelle Risikoprofil (insbesondere bei älteren Patienten über 60 Jahre mit langer Diabetesdauer, multiplen kardiovaskulären Vorerkrankungen, bereits erfolgter</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieeskalation in der Vergangenheit, sowie unter Beachtung von Unverträglichkeiten, die gegen eine Therapieeskalation sprechen) der Versorgungswirklichkeit in Deutschland.</p> <p>Eine behutsame, in kleinen Schritten erfolgende und auch eine fehlende Eskalation ist daher nicht per se als Hinweis auf eine nicht ausreichende Diabetes-Behandlung zu betrachten. Auch eine geringfügige Eskalation kann genau der richtige, an die individuellen Erfordernisse des jeweiligen Patienten angepasste Behandlungsschritt sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die nur in einem geringfügigen Maße erfolgte Eskalation der Therapie ist für einen Teil der Patienten als ausreichende und adäquate Anpassung ihrer Behandlung zu sehen und anzuerkennen.</p> <p>Gesamtfazit zur leitlinienkonformen antidiabetischen und anti-hypertensiven Begleitmedikation sowie zum Eskalationsbedarf</p> <p>Bei der Bewertung der Therapie und ihrer Eskalation im Verlauf der Studie SAVOR-TIMI 53 muss berücksichtigt werden, dass angesichts des Alters, der Krankheitsdauer und der kardiovaskulären Begleiterkrankungen dieser Patientenpopulation auch gemäß Leitlinien der HbA1c-Zielbereich bis 8% ausgedehnt sein und im Einzelfall sogar darüber liegen kann. Die Auswertung von Shift-Analysen ergab, dass im Sinne eines so definierten Zielbereichs annähernd</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>70% der Patienten ausreichend antidiabetisch behandelt waren.</p> <p>Angehts der langen Diabetesdauer der Studienteilnehmer (Median: 10,3 Jahre) muss auch davon ausgegangen werden, dass Eskalationsmöglichkeiten bereits im Vorfeld der Studie überprüft und möglicherweise verworfen wurden. Da andere inkretinbasierte Wirkstoffe als die Prüfsubstanz per Protokoll ausgeschlossen waren, dürften die Optionen für eine Eskalation in etlichen Fällen auf Saxagliptin beschränkt sein. In der Vergleichsgruppe stand allerdings auch diese Möglichkeit nicht zur Verfügung.</p> <p>Vor allem Insulin wurde vermutlich bei vielen Patienten nur zurückhaltend eskaliert, da bei den älteren, multimorbiden Patienten die Vermeidung von Hypoglykämien im Vordergrund stand. Ob ein möglichst gering gehaltenes Hypoglykämierisiko in der Vergleichsgruppe das Sicherheitsprofil der Prüfsubstanz in relevantem Umfang beeinflusst, darf bezweifelt werden.</p> <p>Auch für die antihypertensive Begleittherapie zeigen Shift-Analysen, dass etwa 60% der Patienten ausreichend therapiert wurden. Für die verbleibenden 40% gelten die gleichen Überlegungen für die antidiabetische Medikation in dieser speziellen Patientenpopulation: Aufgrund von Alter und Begleiterkrankungen muss auch hier oft die Forderung nach Verträglichkeit gegenüber dem Wunsch nach größtmöglicher Blutdrucksenkung priorisiert werden.</p> <p>Insgesamt kann und muss davon ausgegangen werden, dass die</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prüfärzte dem Prüfplan der Studie SAVOR-TIMI 53 gefolgt sind, der eine leitliniengerechte Behandlung unter Berücksichtigung patienten-individueller Gegebenheiten explizit forderte.	
S.83-85	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>1.4 Effektmodifikation durch die Faktoren Region und Ethnie in der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Insgesamt zeigten sich für die Faktoren Region und Ethnie nur wenige Interaktionen, die auch zu Abweichungen der Ergebnisse von der Gesamtpopulation führten. Es handelte sich dabei jeweils nur um Hinweise auf eine Effektmodifikation; Belege für Effektmodifikationen für die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte liegen nicht vor. Insgesamt zeigt sich weder für eine Region noch für eine Ethnie ein einheitlich günstigeres oder ungünstigeres Ergebnis für Saxagliptin im Vergleich mit der Gesamtpopulation.“</i></p>	Es liegen keine Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region ⁴² oder kardiovaskuläre Risikogruppe ⁴³ vor.

⁴² Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁴³ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von AstraZeneca:</p> <p>AstraZeneca folgt der Einschätzung des IQWiG in Bezug auf die Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53. Es zeigten sich lediglich Hinweise für Effektmodifikationen hinsichtlich der Faktoren Region und Ethnie für Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte. Diese Effektmodifikationen weisen jedoch keine systematische Verzerrung auf, sondern treten zufällig über verschiedene Endpunkte hinweg auf. Zudem wurden auch innerhalb eines Endpunkts keine gegensätzlich gerichteten statistisch signifikanten Ergebnisse festgestellt. Aus diesen Gründen wurden die Hinweise auf Effektmodifikationen im Dossier als nicht fazitrelevant eingestuft.</p> <p>Die Ergebnisse für einzelne Regionen und Ethnien weisen keine systematischen Abweichungen auf und entsprechen demnach den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Diese Analysen unterstützen die Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.17	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>2.1 Anwendungsgebiet A - Add-on Kombination mit Metformin: Annäherung der Studie SAVOR-TIMI 53 an einen direkten Vergleich mit der zVT Metformin+Sulfonylharnstoff</p> <p>Position des IQWiG: <i>„Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet:</i></p> <p><i>1) Bereits die Patientenzahlen der vom pU ausgewählten Gruppen zeigen deutlich, dass nicht von einer Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen ausgegangen werden kann. In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet (8280 Patienten dem Saxagliptinarm bzw. 8212 Patienten dem Placeboarm). Die</i></p>	<p>In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden 16.492 Patienten ab 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis < 12 % zu Studienbeginn und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung⁴⁴ und / oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren⁴⁵ eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten konnten therapienaiv oder bereits mit Antidiabetika vorbehandelt sein. Ausgeschlossen waren jedoch Patienten, die mit einer Inkretinbasierten Therapie wie DPP-4-Inhibitoren und / oder GLP-1-</p>

⁴⁴ Ischämische Herzerkrankung und / oder periphere Gefäßerkrankung und / oder ischämischer Schlaganfall.

⁴⁵ Die Patienten mussten mindestens ein Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) aufweisen und mindestens einen der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen: (a) Dyslipidämie: LDL-C > 130 mg/dl (3,36 mmol/l) und HDL-C < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,30 mmol/l) bei Frauen, (b) Bluthochdruck: Blutdruck > 140/90 mmHg oder > 130/80 mmHg (unter blutdrucksenkender Medikation), (c) aktiver Raucher.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vom pU für die Fragestellung A gebildete Teilpopulation umfasst 1299 Patienten aus der Saxagliptin-Gruppe (15,7 %) und 39 Patienten aus der Placebogruppe (0,5 %).</i></p> <p><i>2) Die HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte zu Studienbeginn belegen, dass die Vergleichsgruppen des pU nicht strukturgleich waren: Der HbA1c-Wert für die Teilpopulation der Saxagliptin-Gruppe lag bei Studienbeginn im Mittel bei 7,4 %, in der Teilpopulation der Placebogruppe hingegen bei 8,4 %. Auch die Nüchternplasmaglukosewerte unterscheiden sich bei Studienbeginn mit einem Mittelwert von 142,3 mg/dl in der Saxagliptin-Gruppe und 171,5 mg/dl in der Teilpopulation der Placebogruppe.</i></p> <p><i>3) Der pU wählt Patienten für seinen Vergleich aus, die innerhalb der randomisierten Studie unterschiedliche Begleitmedikationen zu Saxagliptin oder Placebo erhalten haben. Aus der Saxagliptin-Gruppe wurden ausschließlich Patienten ausgewählt, für die Sulfonylharnstoffe vom behandelnden Arzt offenbar als nicht geeignet oder notwendig angesehen wurden, aus der Placebogruppe aber nur Patienten, für die innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhalten haben. Auch aufgrund dieser für beide Behandlungsarme vom pU unterschiedlich gewählten Auswahlkriterien ist eine Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen</i></p>	<p>Mimetika vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 8280 Patienten auf den Saxagliptin-Arm und 8212 Patienten auf den Kontrollarm randomisiert.</p> <p>Da in die Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen wurden, sind in der Gesamtpopulation der Studie Patienten mit unterschiedlichen Diabetesstadien und Vergleichstherapien entsprechend der Vorgaben des GBA enthalten. Um diesen Vorgaben zur Einteilung dieser Patientenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu entsprechen, wählt der pharmazeutische Unternehmer post hoc Patienten aus den beiden Behandlungsarmen aus. Dabei selektiert der Unternehmer für die jeweilige Patientenpopulation ausschließlich die Patienten, die die entsprechend vorgegebene Vorbehandlung unter Berücksichtigung des Kreatinin-Clearance-Wertes erhalten haben und schließt jedoch im Saxagliptin-Arm nachfolgend diejenigen Patienten aus, die in ihrer „Standardbehandlung“ die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben. Dadurch bleibt die Randomisierung nicht erhalten und die Strukturgleichheit zwischen den gebildeten Vergleichsgruppen wird aufgehoben und/oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht gegeben⁴⁶. Insbesondere die fehlende Strukturgleichheit wird auch</p>

⁴⁶ Die detaillierte Beschreibung sowie die Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers befindet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung A16-42 des IQWiG vom 29. September 2016.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nicht gewährleistet.</i></p> <p><i>4) Der pU selektiert post hoc Patienten im Placeboarm, die innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhielten. Das Merkmal zur Bildung der Teilpopulationen ergibt sich für die Placebogruppe daher erst im Studienverlauf (innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung) und in Abhängigkeit von der bis dahin durchgeführten Therapie. Wie viele der vom pU für Fragestellung A ausgewählten Patienten in der Placebogruppe direkt ab Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhielten, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Die Studie SAVOR-TIMI 53 wurde als kardiovaskuläre Sicherheitsstudie für Saxagliptin gemäß den Anforderungen der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für den Nachweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit von Antidiabetika konzipiert (FDA, 2008). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden unabhängig von ihrer Vorbehandlung zu Saxagliptin bzw. Placebo randomisiert. Während der gesamten Studie war eine Behandlung mit SOC vorgesehen, die jederzeit vom behandelnden Arzt patientenindividuell adjustiert werden konnte. Durch dieses Studiendesign wurde eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Kontrolle des Blutzuckers sowie der kardiovaskulären Begleiterkrankungen sichergestellt.</p>	<p>durch unterschiedliche Patientenzahlen in den jeweiligen Vergleichsgruppen deutlich. Aus den ausgeführten Gründen sind die vorgelegten Ergebnisse als hochverzerrt und nicht interpretierbar anzusehen.</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie gegen Sulfonylharnstoff als aktiven Komparator, welcher bei den Patienten mit einer Metformin-Basistherapie der vom G-BA für Anwendungsgebiet A definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen würde, wird von der FDA als nicht ausreichend für den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Wirkstoffen angesehen (Parks, 2011). Aufgrund der Anforderungen der Zulassungsbehörden wurden auch andere kardiovaskuläre Outcome-Studien in vergleichbarer Weise wie SAVOR-TIMI 53 als Vergleichsstudien versus Placebo plus SOC in beiden Behandlungsgruppen geplant (z.B. EMPA-REG-OUTCOME-Studie, TECOS-Studie).</p> <p>Die Darstellung der Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin folgt den Anforderungen des G-BA</p> <p>Im Beratungsgespräch zur Fixkombination Saxagliptin+Metformin am 20.10.2014 wies AstraZeneca auf mögliche methodische Limitationen von Vergleichen versus einer definierten aktiven Kontrolltherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie), die auf der Basis der Daten einer derartigen, entsprechend den FDA-Anforderungen geplanten placebokontrollierten Studie präsentiert werden, hin und fragte ob „...auch unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen der Zusatznutzen allein gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT dar-</p>	<p>Der Unternehmer erhielt 2014 in einer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlung der Geschäftsstelle, die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 zu den jeweiligen Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, da generell für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein direk-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zulegen sei...“ (G-BA, 2014). Daraufhin bestätigte der G-BA die Priorität der zVT: „Die Geschäftsstelle merkt hierzu ergänzend an, dass <i>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)+Metformin</i> für Patienten, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist ... dem derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.“</p> <p>AstraZeneca folgte den Vorgaben des G-BA und präsentierte spezielle Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53, d.h. für jedes Anwendungsgebiet wurde ein Vergleich von Saxagliptin mit der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Die zVT-Vergleiche umfassen die Zulassungspopulation von Onglyza® und sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Da die Patienten der SAVOR-TIMI 53 Studie jedoch zu Saxagliptin bzw. Placebo randomisiert wurden, war für diese Darstellungen eine spezielle Patientenselektion erforderlich, die auch Nach-Randomisierungs-Merkmale berücksichtigte. Die Selektion basierte auf der Intention, die Patienten im Anwendungsgebiet A miteinander zu vergleichen, diejenigen als Vortherapie Metformin erhalten hatten und entweder mit Saxagliptin oder mit Sulfonylharnstoff eskaliert wurden. Dieses Vorgehen entspricht der Zulassung von Saxagliptin: „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</p>	<p>ter Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig ist.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund methodischer Fragestellungen kann der G-BA jedoch keine Vorabbewertungen der Daten treffen, da zumeist auch keine konkreten Daten vorliegen. Die konkrete Bewertung der Daten und auch der methodische Fragestellungen erfolgt erst in der Nutzenbewertung durch das IQWiG.</p> <p>Wie bereits im vorherigen Kommentar erläutert, sind die vorgelegten Daten insbesondere aufgrund der fehlenden Strukturgleichheit zwischen den gebildeten Vergleichsgruppen und / oder des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als hochverzerrt und nicht interpretierbar anzusehen.</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“ (AstraZeneca GmbH, 2016b).</p> <p>Für die Saxagliptin-Gruppe konnten die entsprechenden Patienten gemäß der Randomisierung (Patienten mit ausschließlicher Metformin-Vortherapie, die zu Saxagliptin randomisiert wurden) selektiert werden. Im Placebo-Arm konnten jedoch mit einer derartigen Vorgehensweise keine Patienten mit Sulfonylharnstoff-Behandlung selektiert werden, da die Patienten gemäß Prüfplan zunächst Placebo erhielten und eine eventuelle Eskalation der Therapie erst später – wenn Placebo nicht ausreichte - erfolgte. Deshalb wurden aus dem Placebo-Arm solche Patienten selektiert, bei denen Placebo nicht ausreichte und die während der ersten drei Monate nach Randomisierung mit einem Sulfonylharnstoff eskaliert wurden. Als Konsequenz dieses Vorgehens wurden die Patienten miteinander verglichen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung oder bis zu drei Monate danach mit der zu untersuchenden Therapie (Saxagliptin) oder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) eskaliert wurden. Damit haben in diesem Vergleich alle Patienten in beiden Armen eine Therapieintensivierung erhalten.</p> <p>Die Therapieeskalation in beiden Armen zeigte sich auch in den HbA1c-Werten. Patienten haben zwar ein unterschiedliches Ausgangslevel, aber die Senkung des HbA1c zu Behandlungsende ist vergleichbar. Die Differenzen der HbA1c-Mittelwerte zwischen Be-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlungsstart und Behandlungsende betragen in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe -0,45% (0,296) und in der Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff-Gruppe -0,48% (0,345). Die Intensität der Therapie dürfte daher in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar gewesen sein. Der dargestellte Vergleich stellt trotz aller Limitationen die bestmögliche Annäherung an einen Vergleich mit der zVT dar, der bei dem gegebenen Studiendesign möglich ist.</p> <p>AstraZeneca hat die methodischen Limitationen im Dossier transparent dargestellt und wies auf das möglicherweise hohe Verzerrungspotential hin. Grundsätzlich sollte jedoch eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ nicht zum Ausschluss aus der Bewertung führen. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage. Entsprechend dieser Vorgaben berücksichtigte AstraZeneca die methodischen Limitationen der Analysen bei der Ableitung des Zusatznutzens in doppelter Weise: Erstens wurde die Aussagesicherheit dieser Analysen auf Anhaltspunkt herabgestuft und zweitens wurden die Analysen bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens gegenüber Studienergebnissen mit höherer Aussagesicherheit nachrangig betrachtet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analysen stellen die bestmöglichen aus der Studie SAVOR-TIMI 53 zu generierenden Daten für die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin im Vergleich zu der zVT dar. Sie zeigen in der Indikation Add-on Metformin (Indikationsgebiet A) Vorteile für</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Saxagliptin für die Endpunkte Gesamtmortalität (Ausmaß: erheblich), kardiovaskulärer Tod (Ausmaß: erheblich), Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert (Ausmaß: beträchtlich), der unerwünschten Ereignisse (UE)-Gesamtrate (Ausmaß: gering), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)-Gesamtrate (Ausmaß: beträchtlich) und dem unerwünschten Ereignis (UE) von speziellem Interesse „Auffälligkeiten der Leber“ (Ausmaß: beträchtlich). Statistisch signifikante Nachteile wurden bei keinem Endpunkt beobachtet.</p> <p>Trotz der methodischen Limitationen bestätigen die Ergebnisse des Vergleichs mit der zVT die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin. Auch Herabstufungen der Aussagesicherheit oder des Ausmaßes bei einzelnen Endpunkten als Korrekturen für methodische Limitationen der Analysen stellen den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff nicht infrage.</p> <p>Die vorgelegte Datendarstellung folgt der in der Verfahrensordnung (5. Kapitel) dargelegten grundsätzlichen Systematik, indem der zu bewertende Wirkstoff gegenüber einer zVT verglichen werden soll. Zum anderen trägt das Vorgehen den vom G-BA im Beratungsgespräch definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien Rechnung. Die anhand der vorgelegten Analysen generierten Daten stellen die zulassungsgerechte Evidenz im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dar und sind deshalb in die Bewertung des Zusatznutzens einzubeziehen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzliche Analysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen des Dossiers</p> <p>Um die Validität des Vergleichs mit der zVT im Anwendungsgebiet A zu stärken, wurde eine Sensitivitätsanalyse, die die Effekte entsprechend dem Altersunterschied in beiden Gruppen adjustierte, durchgeführt. Das Alter ist ein sehr wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor mit erheblichem Einfluss auf die untersuchten kardiovaskulären Endpunkte. Das Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) sowie für Gesamtmortalität nimmt mit steigendem Alter des Patienten zu (Jousilahti et al., 1999). In Anbetracht unterschiedlicher Ausgangscharakteristika in der Saxagliptin- bzw. Placebo-Gruppe ist deshalb eine altersadjustierte Analyse, die etwaige Imbalancen für den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktor korrigiert, von großem Interesse für die Nutzenbewertung.</p> <p>Diese Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse für alle betrachteten kardiovaskulären Endpunkte sowie für die Gesamtmortalität. Auch in der Sensitivitätsanalyse wurden mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktionen von kardiovaskulärer Mortalität (HR [95% KI]: 0,15 [0,05;0,65]) und Gesamtmortalität (HR [95% KI]: 0,17 [0,07;0,49]) beobachtet. Bei nicht fatalen Myokardinfarkten sowie bei allen Myokardinfarkten zeigten</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich keine signifikanten Unterschiede, während die Hazard Ratios für nicht fatale Schlaganfälle sowie für alle Schlaganfälle nicht berechenbar waren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einschluss der zVT-Analysen in die Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin. Die methodischen Mängel und dadurch bedingte mögliche Verzerrungen der zVT-Analysen sind durch eine Herabstufung der Aussagesicherheit auf Anhaltspunkt in angemessener Weise berücksichtigt.</p>	
S. 24-25	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>2.2 Anwendungsgebiet C - Add-on Kombination mit Insulin: Direkter Vergleich mit der zVT Insulin + Metformin (ggf. nur Insulin)</p> <p>Position des IQWiG: <i>„Der pU betrachtet somit die Patienten, die vor Studienbeginn Insulin plus Metformin erhalten haben, und bei Studienbeginn entweder der Saxagliptin-Gruppe oder der Vergleichsgruppe zugeteilt wurden. Der</i></p>	<p>Wie bereits ausgeführt, wurden in die SAVOR-TIMI 53-Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Auch wenn die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Vergleichsgruppen für die Patientenpopulation d) wahrscheinlich</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>pU sieht darin einen direkten Vergleich zwischen Insulin plus Metformin plus Saxagliptin und Insulin plus Metformin plus Placebo als gegeben an, bei dem die Strukturgleichheit erhalten bleibt.</i></p> <p><i>Es ist richtig, dass die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten bleibt. Das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 gewährleistet jedoch keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zielpopulation der Fragestellung C sind Patienten, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Für die Patienten besteht somit ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie. Für die Patienten der vom pU gebildeten Teilpopulation besteht die Therapieeskalation im Saxagliptinarm durch die zusätzliche Gabe von Saxagliptin (sowie die zusätzliche weitere antidiabetische Therapie). Für die Patienten des Vergleichsarms ist hingegen keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet.</i></p> <p><i>Aus dem Studienbericht der Studie SAVOR-TIMI 53 geht hervor, dass in der Gesamtpopulation in der Saxagliptingruppe lediglich 2028 Patienten (24,5 %) und in der Placebogruppe 2572 Patienten (31,3 %) eine zusätzliche antidiabetische Therapie im Verlauf der Studie erhielten. Nur 383 Patienten (4,6 %) im Saxagliptinarm und 508 Patienten (6,2 %) im Placeboarm erhielten eine Erhöhung ihrer Insulindosis um ≥ 25 % für mindestens 3 Monate. Dabei bleibt un-</i></p>	<p>keine fehlende Strukturgleichheit aufweisen, ist jedoch nicht gewährleistet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass die Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung Patienten sind, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist und folglich ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie besteht. Jedoch ist für die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 nur im Saxagliptin-Arm eine Therapieeskalation (mittels Saxagliptin) möglich, wohingegen im Vergleichsarm keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet ist. Aus diesem Grund kann auch für diese Patientenpopulation <u>die Studie nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen werden. Dabei ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>klar, ob diese Therapien entsprechend den Zulassungsvorgaben der Fachinformation eingesetzt wurden und der Vorgabe des G-BA (Humaninsulin) entsprechen.</i></p> <p><i>Wie viele Patienten der vom pU gebildeten Teilpopulation eine Eskalation der zuvor bestehenden unzureichenden Insulintherapie erhalten haben, ist unklar, da der pU hierzu keine Daten vorlegt. Dass die bestehende Insulintherapie mindestens bei einem Großteil der relevanten Teilpopulation unzureichend war, ergibt sich zum einen durch die Einschlusskriterien der SAVOR-TIMI-53-Studie (siehe auch Anhang A). zum anderen zeigt sich dies auch anhand der HbA1c-Werte zu Studienbeginn: er lag in der Teilpopulation der Saxagliptingruppe im Mittel bei 8,3 % und in der Teilpopulation der Placebogruppe bei 8,4 %. Bei über der Hälfte der Patienten lag der HbA1c-Wert bei ≥ 8 % (ca. 54 % in der Saxagliptingruppe und ca. 56 % in der Placebogruppe). Selbst wenn man dann davon ausgehen würde, dass ein Großteil der vom pU gebildeten Teilpopulation keine Therapieeskalation benötigt, ist die vom pU vorgelegte Auswertung ungeeignet: Die Teilpopulation entspricht dann nicht der Zulassung von Saxagliptin (und damit nicht der Zielpopulation für Fragestellung C), da die Notwendigkeit einer Therapieeskalation Voraussetzung für den Einsatz von Saxagliptin ist“</i></p> <p>Position von AstraZeneca: AstraZeneca folgt der Einschätzung des IQWiG zur bestehenden</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen aus der Studie SAVOR-TIMI 53 im Anwendungsgebiet Add-on Insulin. Der Erhalt der Strukturgleichheit ist durch die Charakteristika der Population belegt. Anhand der Werte für das Patientenalter (62,5 Jahre vs. 62,8 Jahre), der HbA1c-Ausgangswerte (8,3% vs. 8,4%) und der Diabesdauer (15,1 Jahre vs. 15,3 Jahre) zeigt sich die Vergleichbarkeit beider Gruppen.</p> <p>Da es sich um einen randomisierten Vergleich handelt, sieht AstraZeneca den Vergleich als geeignet an, um die Befristungsgründe des G-BA zu adressieren und insbesondere die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin zu bestätigen. Der Vergleich umfasste mehr als 1.900 Patienten, die mit Insulin plus Metformin vorbehandelt worden waren und zu Saxagliptin oder Placebo randomisiert wurden (Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC: 998 Patienten vs. Insulin+Metformin+Placebo+SOC: 944 Patienten).</p> <p>AstraZeneca möchte betonen, dass das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 eine adäquate und erfolgreiche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewährleistete. Dazu heißt es im Prüfplan der Studie SAVOR-TIMI 53 im Abschnitt „Other medication“: „Die Anpassung der antidiabetischen Therapie erfolgt nach Einschätzung des Prüfarztes und entsprechend der lokalen Therapie-Leitlinien. Dies umfasst sowohl Absetzen oder Dosisänderungen antidiabetischer Arzneimittel als auch das Hinzufügen weiterer antidiabetischer</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapien. Alle Patienten werden entsprechend der regionalen Therapiestandards in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Blutdruck, Lipide) und HbA1c behandelt. Alle Prüfärzte werden über diese Anforderung in geeigneter Weise durch das Studienpersonal und durch entsprechende Information bei den Prüfärzttreffen informiert.“</p> <p>Eine Anpassung der Insulintherapie an die individuellen Erfordernisse des Patienten entsprechend der lokalen Leitlinien war also in der Studie SAVOR-TIMI 53 nicht nur möglich, sondern wurde im Prüfplan auch ausdrücklich von den behandelnden Ärzten gefordert. Zusätzlich wurde das Studienpersonal explizit angehalten, auf die Einhaltung dieser Anforderung zu achten. Deswegen ist von einer ordnungsgemäßen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) auszugehen.</p> <p>Außerdem ist zu berücksichtigen, dass eine Therapieeskalation im Placeboarm für die zu untersuchende kardiovaskuläre Sicherheit des Einzelwirkstoffs Saxagliptin von nachgeordneter Relevanz ist. Die Eskalation beeinflusst lediglich die Glukoseregulation, die aber weder in der Studie noch in der IQWiG-Bewertung eine entscheidende Rolle spielt.</p> <p>In früheren Bewertungen von Insulinstudien wurde vom IQWiG regelmäßig kritisiert, dass diese aufgrund von speziellen Vorschriften zur Insulintitration nicht die Versorgungsrealität widerspiegeln und</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deshalb für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet wären. In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurde dagegen explizit auf eine Insulintherapie geachtet, die die leitliniengerechte Versorgungsrealität widerspiegelt. AstraZeneca ist der Auffassung, dass insbesondere bei der Bewertung von Langzeittherapien im Anwendungsgebiet Diabetes die Ausrichtung an der leitliniengerechten Versorgungsrealität gewürdigt werden sollte.</p> <p>Im Rahmen der Studie wurden ausschließlich Begleitmedikamente dokumentiert, die mindestens 3 Monate verabreicht worden sind. Insulindosissteigerungen wurden nur dokumentiert, wenn mindestens 3 Monate eine um mindestens 25% gesteigerte Dosis verabreicht wurde. Diese Dokumentationsanforderungen führten dazu, dass nicht alle Eskalationen antidiabetischer Therapien erfasst wurden. Insofern sind die im Studienbericht berichteten Eskalationen eine sehr konservative Zählung der tatsächlich durchgeführten Eskalationen. Tatsächlich ist deshalb von einer höheren Eskalationsrate auszugehen.</p> <p>Hinzukommt, dass die kritisierten niedrigen Insulineskalationsraten auf die Gesamtstudienpopulation bezogen wurde. Zu Studienbeginn erhielt jedoch weniger als die Hälfte der Patienten der Gesamtpopulation Insulin. Nur bei diesen Patienten war demnach überhaupt eine Insulindosissteigerung möglich und nur diese Patienten konnten auch in die Zielpopulation zu Fragestellung C aufgenommen werden.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Anwendungsgebiet C zeigen sich für Saxagliptin auf Basis des Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile. Damit wurde der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin im Anwendungsgebiet C erbracht. Die Langzeitsicherheit von Saxagliptin Add Insulin kann damit als gegeben betrachtet werden.</p> <p>Die in der Studie SAVOR-TIMI 53 eingesetzten Insulinanaloga werden als therapeutisch gleichwertig zu Humaninsulin angesehen und sind auch, sofern keine Mehrkosten anfallen, zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig. Auch in seinen Beschlüssen zur Bildung einer Festbetragsgruppe sowie zur Nutzenbewertung von Insulin degludec sieht der G-BA die Gleichwertigkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga als gegeben an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Einschluss der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet C aus der Studie SAVOR-TIMI 53 in die Bewertung und Anerkennung des Nachweises der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin für das Anwendungsgebiet C.</p>	<p>Zusammengenommen 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.</p>
S. 35-36	Studie SAVOR-TIMI 53: Vergleiche gegenüber der zweckmäßi-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen Vergleichstherapie:</p> <p>2.3 Anwendungsgebiet D - Add-on Kombination mit Metformin+Sulfonylharnstoff: Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin + Metformin</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in den Datenbanken die Suche jeweils mit einem Suchblock zu Metformin stark eingeschränkt. Ein Abgleich in MEDLINE mit den Referenzen eingeschlossener Studien mit Metformin als Begleittherapie aus vorangegangenen Dossiers hat gezeigt, dass mit dem Vorgehen des pU diese Referenzen nicht vollständig erfasst werden [24,25].“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Im Anwendungsgebiet D ist Metformin sowohl eine Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin+Metformin) als auch des Brückenkomparators (Metformin+Sulfonylharnstoff). Eine Einschränkung auf Metformin ist daher zweckmäßig und adäquat.</p>	<p>Insgesamt liegen für diese Patientenpopulation weder relevante Daten für einen direkten noch einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Saxagliptin für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kritik des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Die zur Begründung zitierten Quellen haben keinen Bezug zur Einschränkung auf Metformin bei Literaturrecherchen. Das Institut benennt auch keine relevante Publikation, die mit der verwendeten Suchstrategie nicht gefunden wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung, dass die Literaturrecherche zur zVT im Anwendungsgebiet D geeignet ist, die Vollständigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 81-82	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>3.1 Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit, dem Gesamtüberleben und dem generellen Sicherheitsprofil</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Für die weiteren in der Studie SAVOR-TIMI 53 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</i></p> <p><i>Dazu ist anzumerken, dass die Studie SAVOR-TIMI 53 von der Fallzahl und dem Design sowohl für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo als auch für den Nachweis der Überlegenheit bezüglich des folgenden Endpunkts ausgelegt war: kombinierter Endpunkt mit den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch). Die Nichtunterlegenheitsschwelle lag bei einer Hazard-Ratio von 1,3. Damit wurde die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo für diesen Endpunkt gezeigt. Im Fal-</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Saxagliptin erstmalig zum 28. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. <u>Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</u> 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. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses von Saxagliptin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten (SAVOR-TIMI 53), die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten der Langzeitstudie SAVOR-TIMI 53.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>le der Nichtunterlegenheit sollte die Überlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo getestet werden. Da kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt vorliegt, wurde die Überlegenheit von Saxagliptin jedoch nicht gezeigt.“</i></p> <p><i>„Auch unter Betrachtung dieser Angaben ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,209$).“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>AstraZeneca folgt der Einschätzung des IQWiG. Die Studie SAVOR-TIMI 53 hat ihr Ziel erreicht: Die Langzeitsicherheit von Saxagliptin wurde bestätigt.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Saxagliptin wurde in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere anhand folgender Endpunkte erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem ischämischen Schlaganfall (Major Adverse Cardiac Events (MACE), primärer Endpunkt) 2 Gesamtmortalität (sekundärer Endpunkt) 3 Unerwünschte Ereignisse 	<p>Fazit der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den ausgeführten Gründen (siehe Ausführungen ab Seite 110) kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des primären Endpunktes MACE zeigten sich in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dieses Ergebnis bestätigt die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin gemessen am primären Studienendpunkt MACE.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie SAVOR-TIMI 53 als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Ziel war es herauszufinden, ob Saxagliptin im Vergleich zu Placebo die Gesamtmortalität senkt, wenn es zur etablierten Basistherapie hinzugefügt wird. In der Gesamtstudie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</p> <p>In der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 zeigte sich für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie für die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.</p> <p>Fazit</p> <p>Die Studie SAVOR-TIMI 53 bietet die größtmögliche Evidenz zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin und ist aus diesem Grund Bestand-</p>	<p>patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Die Studie war bzgl. der Fallzahl und dem Design sowohl für den <u>Nachweis der Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo als auch für den Nachweis der Überlegenheit bezüglich des primären kombinierten Endpunkts</u> („kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ oder „nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)“) ausgelegt. Bei Erreichen der Nichtunterlegenheit sollte zudem die Überlegenheit von Saxagliptin für diesen Endpunkt gezeigt werden.</p> <p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE⁷ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitali-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>teil des vorgelegten Dossiers zur Nutzenbewertung. Die Ergebnisse der Gesamtstudie stellen den Kontext für die zVT-Vergleiche her und werden im Dossier unterstützend dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin sind im Wesentlichen die Ergebnisse der zVT-Vergleiche heranzuziehen, da diese die für das Verfahren ausschlaggebenden Populationen bedienen. Die Gesamtstudie ist in diesem Zusammenhang von ergänzender Bedeutung.</p>	<p>sierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region⁴⁷ oder kardiovaskuläre Risikogruppe⁴⁸. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.</p> <p>Insgesamt bestehen auf Basis der vorgelegten Daten durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Ver-</p>

⁴⁷ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁴⁸ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. <u>Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</u>
S.80	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>3.2 Stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Placebogruppe. Patienten, die Saxagliptin erhalten hatten, wurden häufiger wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt“</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von AstraZeneca: In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurde für eine der Komponenten des sekundären zusammengesetzten Endpunkts stationäre Behandlungen wegen Herzinsuffizienz ein Ungleichgewicht zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen mit einer nominalen statistischen Signifikanz zuungunsten von Saxagliptin gefunden (HR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,51]).</p> <p>Primärer und sekundärer zusammengesetzter Endpunkt sowie der Endpunkt Gesamtmortalität waren bei Studienteilnehmern, bei denen zu Beginn der Studie eine Herzinsuffizienz vorgelegen hatte, ausgewogen (Scirica et al., 2014). Das deutet darauf hin, dass es für Studienteilnehmer mit einer bestehenden Herzinsuffizienz keine gegenüber der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 insgesamt unterschiedlichen Behandlungseffekte gab. Studienpatienten, die wegen einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, wiesen unabhängig von der Randomisierung zu Placebo oder Saxagliptin gemeinsame Merkmale auf (FDA, 2015). Ob ein besonderes Risiko für eine stationäre Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz vorlag, ließ sich ungeachtet der Behandlungsgruppe anhand weniger bekannter Risikofaktoren vorhersagen. Dies waren vor allem eine Herzinsuffizienz in der Anamnese und eine eingeschränkte Nierenfunktion, beides Faktoren, für die ein kausaler Zusammenhang mit</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Herzinsuffizienz gesichert ist (FDA, 2015). Sofern keiner dieser Faktoren vorlag, unterliegen die Patienten keinem erhöhten Risiko einer stationären Behandlung wegen Herzinsuffizienz. Es konnten keine klinisch relevanten Faktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes Risiko (d. h. ein erhöhtes Hazard Ratio) unter Behandlung mit Saxagliptin prädiktiv sind (AstraZeneca GmbH, 2016b).</p> <p>Die mögliche Ätiologie für das Vorkommen der stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden untersucht. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkontrolle und den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz beobachtet. Es wurden auch keine Imbalancen für unerwünschte Ereignisse, die auf Flüssigkeitsüberlastung hinweisen, beobachtet (wie Ödeme, periphere Ödeme oder Gewichtsanstieg), auch wenn Limitationen im Studiendesign keine definitiven Schlüsse zu diesem potenziellen Mechanismus zulassen.</p> <p>Es ist wichtig anzumerken, dass mehrere Hinweise darauf hindeuten, dass die beobachtete Imbalance in den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 nicht das Ergebnis von Herzmuskelschäden war. Erstens, es wurde kein Signal für einen Herzmuskelschaden in den präklinischen Studien beobachtet. Zweitens, auch unter Berücksichtigung, dass mehr Patienten unter Saxagliptin gegenüber Placebo aufgrund von Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden, erhöhte eine Behandlung mit Saxagliptin nicht das Risiko für nachfolgende</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder einer erhöhten Mortalität gegenüber Placebo. Dies ist im Kontext einer höheren Rate an Studienmedikationsabbrüchen unter mit Placebo-behandelten Patienten zu betrachten. Und Drittens sind die Veränderungen von Biomarkern wie NT-proBNP (ein Marker für hämodynamischen Stress), hoch-sensitives Troponin T (hs-TNT; ein Marker für Herzmuskelnekrose) und hoch-sensitives C-reaktives Protein (hs-CRP; ein Marker für Entzündungen) über die Zeit ebenfalls konsistent mit dem Fehlen eines direkten Effekts auf den Herzmuskel (AstraZeneca, 2015).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Studie SAVOR-TIMI 53, die auch Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren einschloss, zwar unter Saxagliptin eine erhöhte Rate von stationären Behandlungen wegen Herzinsuffizienz beobachtet wurde. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass von einem kausalen Zusammenhang auszugehen ist, zumal die Daten durch die Auswertung einer größeren Patientenpopulation nicht gestützt werden.</p> <p>Außerhalb der Studie SAVOR-TIMI 53 wurde weder in präklinischen oder klinischen Studien noch im Rahmen des üblichen Pharmakovigilanzsystems ein Signal für Herzinsuffizienz beobachtet. Eine gepoolte Analyse von 20 aktiv- oder placebokontrollierten Studien der Phasen II und III mit 9.156 Patienten, von denen 5.701 mit Saxaglip-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tin und 3.455 mit Placebo oder einem aktiven Komparator behandelt wurden, zeigte kein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz unter Saxagliptin (Iqbal et al., 2014). Eine retrospektive nicht interventio-nelle Propensity Score Matching Studie auf der Grundlage von US-amerikanischen Versicherungsdaten kam zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen der stationären Aufnahme wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor ge-genüber einem Sulfonylharnstoff gab. Es gab hinsichtlich stationärer Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz weder einen Unter-schied zwischen Saxagliptin und Sulfonylharnstoffen noch zwischen Saxagliptin und Sitagliptin (Fu et al., 2016). Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie – "Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs" – führte zu dem Schluss, dass bei den Verwendern von Saxagliptin oder Sitagliptin kein höheres Risiko für Herzinsuffizienz beobachtet wurde als für ausgewählte andere antihyperglykämische Wirkstoffe (Toh et al., 2016).</p> <p>In der Zielpopulation zVT der Studie SAVOR-TIMI 53 traten bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patien-ten keine Ereignisse bei den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet wer-den konnte.</p> <p>Die zVT-Vergleiche der Studie SAVOR-TIMI 53 zeigten für die stati-onären Behandlungen aufgrund instabiler Angina pectoris, zur koro-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>naren Revaskularisation und aufgrund von Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, bzw. traten keine Ereignisse im Placebo-Arm auf, weshalb in diesen Fällen kein Hazard Ratio berechnet werden konnte. Bezüglich der Anzahl an stationär behandelten Patienten und der Dauer des stationären Aufenthalts unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant bzw. nicht klinisch relevant.</p> <p>Fazit</p> <p>Die leicht erhöhte Rate an stationären Behandlungen in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 trat außerhalb der Studie in keiner anderen Untersuchung auf und konnte durch keine weitere Evidenz gestützt werden. Genauere Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine ursächliche Beteiligung von Saxagliptin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die leicht erhöhte Rate an stationären Behandlungen tritt lediglich in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 auf. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 stellen den Kontext für die zVT-Vergleiche her und werden im Dossier unterstützend dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin sind im Wesentlichen die Ergebnisse der zVT-Vergleiche heranzuziehen, da diese die für das Verfahren ausschlaggebenden</p>	<p>In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden 3,5 % der Patienten im Saxagliptin-Arm und 2,8 % der Patienten im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007).</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind.</p> <p>Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Populationen präsentieren. Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen beim Endpunkt stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Gesamtstudie ist in diesem Zusammenhang von ergänzender Bedeutung.	daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.
S.81	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>3.3 Symptomatische Hypoglykämien</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo. Bei Patienten in der Saxagliptin-Gruppe traten symptomatische Hypoglykämien häufiger auf.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>In der Studie SAVOR-TIMI 53 war der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie in der Saxagliptin-Gruppe leicht, aber</p>	<p>Als Ereignisse des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ musste laut des pharmazeutischen Unternehmers sowohl ein Glukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (17,7%, n=1.462 vs. 15,6%, n=1.277). Der Unterschied ist in erster Linie durch eine erhöhte Anzahl an Patienten mit leichten Hypoglykämien bedingt. Bei schweren Hypoglykämien (2,1%, n=178 vs. 1,8%, n=144) sowie bei stationären Behandlungen wegen Hypoglykämien (0,6%, n=53 vs. 0,5%, n=43) wurden nur geringe, statistisch nicht signifikante Gruppenunterschiede beobachtet.</p> <p>Kein substanz eigenes Hypoglykämie-Risiko von Saxagliptin</p> <p>Die erhöhte Hypoglykämie-Inzidenz stellt keinen Hinweis auf ein substanz eigenes Hypoglykämie-Risiko von Saxagliptin dar. Die Ursache für das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien in der Saxagliptin-Gruppe ist vielmehr in erster Linie auf die Verstärkung der hypoglykämisierenden Wirkung von Kombinationspartnern, insbesondere von Sulfonylharnstoffen, zurückzuführen. Diese These wird im Folgenden diskutiert und begründet:</p> <p>Die in der Studie SAVOR-TIMI 53 beobachteten Hypoglykämien traten nicht unerwartet auf. Die zugrundeliegenden Mechanismen waren vor Durchführung der Studie bekannt und gelten für alle Antidiabetika. Bereits in den Zulassungsstudien wurde beobachtet, dass der</p>	<p>entsprechender Eintrag im Case Report Form vorliegen und konnten über den gesamten Studienverlauf gemeldet werden. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind auch ohne Vorliegen engmaschiger HbA1c- und Plasmaglukose-Messungen interpretierbar, da in den Studienarmen keine unterschiedlichen Therapiestrategien zur Erreichung eines vordefinierten Therapieziels verfolgt wurden.</p> <p>Insgesamt traten bei 703 Patienten (8,5 %) im Saxagliptin-Arm und bei 578 Patienten (7,0 %) im Kontrollarm symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Effekt ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Daraus ergibt sich ein Nachteil von Saxagliptin verglichen zur Kontrollgruppe bezüglich des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Auswertungen des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ vorgelegt. Diese Daten sollten zeigen, dass das vermehrte Auftreten der symptomatischen Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm nicht auf den Wirkstoff Saxagliptin, sondern vielmehr auf eine zusätzliche Behandlung mit insbesondere Sulfonylharnstoffen zurückzuführen ist. Die Bewertung⁴⁹ dieser Daten zeigt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten</p>

⁴⁹ Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie Addendum A16-71 des IQWiG zu den Aufträgen A16-42 und A16-43 vom 16. November 2016.

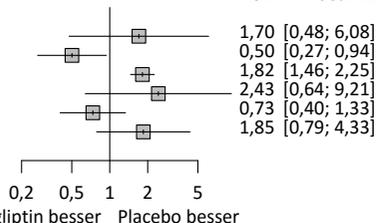
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoff selbst zwar nur ein vernachlässigbares intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweist, Saxagliptin aber in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin das Hypoglykämierisiko dieser Substanzen erhöhen kann. In solchen Kombinationen verstärkt Saxagliptin die Senkung der Blutglukose, gleichzeitig heben Insulin oder Sulfonylharnstoffe jedoch aufgrund ihres direkten Effektes auf die Insulinfreisetzung den im Saxagliptin-Wirkmechanismus enthaltenen Schutz vor Unterzuckerungen (Abnahme der Glukagonkonzentration) auf.</p> <p>Dieser Punkt wurde auch in die Fachinformation von Saxagliptin, sowie von allen anderen Gliptinen, aufgenommen. Dort findet sich im Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der folgende Warnhinweis: „Sulfonylharnstoffe und Insulin sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis bei Kombination mit Onglyza zu reduzieren.“ In Abschnitt 4.8. der Fachinformation werden nur für die Kombination Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff Hypoglykämien (Inzidenz: sehr häufig) als Nebenwirkungen angegeben, während bei Kombination mit anderen oralen Antidiabetika diese Nebenwirkung laut Fachinformation nicht auftritt (AstraZeneca GmbH, 2016b). Die Fachinformation als Zusammenfassung der vorhandenen Evidenz bestätigt also das fehlende substanzeigene Hypoglykämie-Risiko von Saxagliptin und führt ein etwaiges Risiko auf die Kombinationspartner Insulin oder Sulfonylharnstoffe zurück.</p>	<p>Analysen jedoch nicht verwertbar für die Beantwortung dieser Fragestellung sind.</p> <p>Zum einen gibt es Überlappungen zwischen den vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Subgruppen und es lassen sich aus diesen Angaben auch keine vollständig disjunkten Gruppen bilden, da beispielsweise in den beiden Subgruppen „jegliche SU“ und „jegliche TZD“ Patienten enthalten sind, die mit einem Sulfonylharnstoff (SU) und einem Thiazolidindion (TZD) vorbehandelt wurden. Darüber hinaus wird der Subgruppe „jegliche SU“ keine Auswertung einer Subgruppe „keine SU-Begleitmedikation“ gegenübergestellt. Da diese Subgruppe auch nachfolgend nicht berechnet werden kann, jedoch ein Vergleich dieser Gruppen notwendig gewesen wäre, kann kein Rückschluss des möglichen Behandlungseffekts der Sulfonylharnstoffe auf den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“ gezogen werden.</p> <p>Zum anderen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppen unvollständig, da sowohl die in den Analysen aufgeführten Patientenzahlen als auch die Anzahl der erfassten symptomatischen Hypoglykämien nicht den Daten des Dossiers entsprechen. Darüber hinaus sind die genauen Patientenzahlen in der Analyse sowie auch die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse in beiden Behandlungsarmen unklar, da wie bereits beschrieben, die analysierten Gruppen nicht disjunkt sind.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mehr Hypoglykämien nur bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen</p> <p>Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 bestätigen den bisherigen Wissensstand zu Hypoglykämien. Auch in dieser Studie wurden Hypoglykämien (alle Hypoglykämien) innerhalb der Saxagliptin-Gruppe vor allem bei Patienten beobachtet, deren Therapie bei Studienbeginn einen Sulfonylharnstoff enthielt (HR [95%-KI]: 1,42 [1,25;1,61]). Die Betrachtung der für die Bewertung des Anwendungsgebietes A relevanten Kombination von Saxagliptin mit Metformin in dieser Analyse, d.h. der Subgruppe der Patienten mit einer Metformin-Monotherapie zu Studienbeginn, zeigt, dass das Hypoglykämie-Risiko in der Saxagliptin-Gruppe nicht höher als das in der Placebo-Gruppe war (HR [95%-KI]: 0,92 [0,67;1,26]). In der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 war für Patienten, bei denen bereits zu Beginn der Studie eine Insulintherapie etabliert war, das Hypoglykämie-Risiko in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (HR [95%-KI] 1,03 [0,94;1,13]) (AstraZeneca, 2015).</p> <p>Weniger Hypoglykämien mit Saxagliptin in Kombination mit Metformin</p> <p>Von der Gesamtheit der erfassten Hypoglykämien werden solche als</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
<p>patientenrelevant klassifiziert, die sowohl bestätigt als auch symptomatisch sind. Eine Analyse der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 stratifiziert nach Vorbehandlung wird in dem folgenden Forrest Plot dargestellt:</p> <table border="1" data-bbox="280 718 1164 901"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Saxagliptin</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Ereignisse</th> <th>Gesamt</th> <th>Ereignisse</th> <th>Gesamt</th> <th>OR</th> <th>95%-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kein OAD</td> <td>6</td> <td>370</td> <td>4</td> <td>417</td> <td>1,70</td> <td>[0,48; 6,08]</td> </tr> <tr> <td>Metformin alleine</td> <td>15</td> <td>1588</td> <td>29</td> <td>1554</td> <td>0,50</td> <td>[0,27; 0,94]</td> </tr> <tr> <td>Jegliche SU</td> <td>242</td> <td>3327</td> <td>135</td> <td>3259</td> <td>1,82</td> <td>[1,46; 2,25]</td> </tr> <tr> <td>Jegliche TZD</td> <td>8</td> <td>510</td> <td>3</td> <td>460</td> <td>2,43</td> <td>[0,64; 9,21]</td> </tr> <tr> <td>Jegliches Insulin</td> <td>19</td> <td>1234</td> <td>26</td> <td>1247</td> <td>0,73</td> <td>[0,40; 1,33]</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>15</td> <td>182</td> <td>9</td> <td>194</td> <td>1,85</td> <td>[0,79; 4,33]</td> </tr> </tbody> </table>  <p>KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum; OR: Odds Ratio; SU: Sulfonylharnstoff; TZD: Thiazolidindion</p> <p>Für Patienten, die in der Studie SAVOR-TIMI 53 vor Studienbeginn nur Metformin erhalten hatten, war das Risiko für eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie in der Saxagliptin-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Für diese Gruppe ergibt sich demnach ein patientenrelevanter Vorteil für die Therapie mit Saxagliptin. Dieses Resultat bestätigt die zusatznutzenrelevanten Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 im Anwendungsgebiet Add-on Metformin.</p>			Saxagliptin		Placebo					Ereignisse	Gesamt	Ereignisse	Gesamt	OR	95%-KI	Kein OAD	6	370	4	417	1,70	[0,48; 6,08]	Metformin alleine	15	1588	29	1554	0,50	[0,27; 0,94]	Jegliche SU	242	3327	135	3259	1,82	[1,46; 2,25]	Jegliche TZD	8	510	3	460	2,43	[0,64; 9,21]	Jegliches Insulin	19	1234	26	1247	0,73	[0,40; 1,33]	Andere	15	182	9	194	1,85	[0,79; 4,33]	
	Saxagliptin		Placebo																																																							
	Ereignisse	Gesamt	Ereignisse	Gesamt	OR	95%-KI																																																				
Kein OAD	6	370	4	417	1,70	[0,48; 6,08]																																																				
Metformin alleine	15	1588	29	1554	0,50	[0,27; 0,94]																																																				
Jegliche SU	242	3327	135	3259	1,82	[1,46; 2,25]																																																				
Jegliche TZD	8	510	3	460	2,43	[0,64; 9,21]																																																				
Jegliches Insulin	19	1234	26	1247	0,73	[0,40; 1,33]																																																				
Andere	15	182	9	194	1,85	[0,79; 4,33]																																																				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten, die bei Studienbeginn einen Sulfonylharnstoff erhielten, d.h. im Rahmen der Studie randomisiert mit Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff oder Placebo plus Sulfonylharnstoff behandelt wurden, erwies sich das Risiko für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in der Saxagliptin-Gruppe als höher als in der Placebo-Gruppe. Das entspricht den Beobachtungen aus den Zulassungsstudien mit Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff, die von Anfang an Eingang in die Fachinformation gefunden haben.</p> <p>Aufgrund der Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 und der Tatsache, dass je Arm über 3.000 Patienten der Studienpopulation mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden (knapp 40% der Gesamtpopulation), kann abgeleitet werden, dass das vermehrte Auftreten aller Hypoglykämien sowie der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien durch die Sulfonylharnstoff-Begleitmedikation verursacht wurde und nicht die Folge eines substanzspezifischen Risikos von Saxagliptin ist.</p> <p>Die etwas stärkere HbA1c-Senkung in der Saxagliptin-Gruppe könnte vor diesem Hintergrund ebenfalls einen Beitrag zum Auftreten von Hypoglykämien geleistet haben. Ausgehend von einem HbA1c-Wert von 7,98%, waren die Werte zu den Zeitpunkten Jahr 1, Jahr 2 und Behandlungsende in der Saxagliptin-Gruppe immer signifikant niedriger (alle $p < 0,001$). Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der HbA1c-Senkung und dem Risiko für Hypoglykämien gilt als schwach, aber konsistent (Engler et al., 2011; Lipska et al., 2013; Kotwal A.,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2014; Yu et al., 2016). Auf diesen Zusammenhang bezieht sich unter anderem die NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“, die fordert, einen HbA1c-Wert unter 6,5% nur dann anzustreben, wenn „Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).</p> <p>Eine Meta-Analyse mit 27 randomisierten klinischen Studien (Phung et al., 2010) ergab für alle oralen Antidiabetika, jeweils zusätzlich gegeben zur höchstmöglichen Dosis von Metformin, einen vergleichbaren Effekt auf die HbA1c-Werte. Eine erhöhte Häufigkeit von Hypoglykämien wurde aber nur mit Sulfonylharnstoffen und Gliniden beobachtet.</p> <p>Fazit</p> <p>Eine Grundvoraussetzung für Design und Durchführung der Studie SAVOR-TIMI 53 war die bestmögliche Glukosekontrolle mit der üblichen Standardtherapie, unabhängig von der Randomisierung in die Saxagliptin- oder die Placebogruppe. Die Ergebnisse bestätigen, dass Saxagliptin mit keinem intrinsischen Hypoglykämierisiko assoziiert ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die erhöhte Anzahl an Patienten mit einer Hypoglykämie in der Ge-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>samtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 ist in der Begleitmedikation mit Sulfonylharnstoffen begründet. Es besteht kein substanzeigener Effekt von Saxagliptin. In den Vergleichen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen beobachtbar. Die höhere Inzidenz von Hypoglykämien in der Saxagliptin-Gruppe hat deshalb keine Auswirkungen auf das Fazit und ist nicht bewertungsrelevant. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 stellen den Kontext für die zVT-Vergleiche her und werden im Dossier unterstützend dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin sind im Wesentlichen die Ergebnisse der zVT-Vergleiche heranzuziehen, da diese die für das Verfahren ausschlaggebenden Populationen präsentieren. Die Gesamtstudie ist in diesem Zusammenhang von ergänzender Bedeutung.</p>	
S.83	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>3.4 Schwere Hypoglykämien</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Gemäß dieser Operationalisierung traten in der Studie SAVOR-TIMI 53 bei 178 (2,1 %) vs. 144 (1,8 %) Patienten schwere Hypoglykämien auf (RR: 1,23; 95 %-KI: [0,99; 1,52]). Jedoch werden mit dieser</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Operationalisierung nicht alle in der Studie aufgetretenen schweren Hypoglykämien erfasst, da Patienten mit schweren Hypoglykämien, aber ohne stationäre Aufnahme (z. B. mit ambulanter Glukoseinfusion) nicht in die Auswertung eingehen.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Um diese Anmerkung des IQWiG zu adressieren, hat AstraZeneca die schweren Hypoglykämien mit einer entsprechenden Operationalisierung nochmals für die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 ausgewertet. Diese Analyse bildet alle schweren Hypoglykämien entsprechend der Auffassung des IQWiG ab. Bei der angepassten Operationalisierung der Hypoglykämien werden die folgenden Kriterien berücksichtigt: Anzahl der Patienten mit einer stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämie oder intravenösen Glukoseinfusion oder Verabreichung von Glucagon zur Behandlung von Hypoglykämien</p> <p>Es traten bei 110 von 8.280 Patienten (1,3%) in der Saxagliptin-Gruppe und bei 96 von 8.212 (1,2%) Patienten in der Placebo-Gruppe schwere Hypoglykämien auf (Tabelle A-1). Das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 1,14 [0,86;1,50]) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53.</p> <p>Auch mit angepasster Operationalisierung ist weder ein statistisch</p>	<p>Der Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ wurde definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glukose-Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien.</p> <p>Es wiesen 110 Patienten (1,3 %) im Saxagliptin-Arm und 96 Patienten (1,2 %) im Kontrollarm schwere Hypoglykämien auf (RR = 1,14 [0,87;1,49]), 0,6 % der Patienten im Saxagliptin-Arm und 0,5 % im Kontrollarm aufgrund von Hypoglykämien hospitalisiert (HR = 1,22 [0,82;1,83]). Die Ergebnisse der Endpunkte „Schwere Hypoglykämien“ und „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“ sind somit nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanter Vorteil noch ein statistisch signifikanter Nachteil für Saxagliptin in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 zu sehen. Die bereits im Dossier dargestellten Ergebnisse für diesen Endpunkt sind anhand der angepassten Operationalisierung der schweren Hypoglykämien als bestätigt anzusehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auch gemäß der vom IQWiG geforderten Definition schwerer Hypoglykämien sind in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 keine Behandlungsunterschiede identifizierbar. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 stellen den Kontext für die zVT-Vergleiche her und werden im Dossier unterstützend dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin sind im Wesentlichen die Ergebnisse der zVT-Vergleiche heranzuziehen, da diese die für das Verfahren ausschlaggebenden Populationen präsentieren. Die Gesamtstudie ist in diesem Zusammenhang von ergänzender Bedeutung.</p>	
	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>3.5 (Akute) Pankreatitis</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Tragenden Gründen zur Erstbewertung wies der G-BA darauf hin, dass „seit Markteinführung von Saxagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden“ sind (G-BA, 2013a).</p> <p>Die Darstellung der (akuten) Pankreatitis für die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 erfolgte bereits im Dossier. Insgesamt traten bei 17 (0,2%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 9 (0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten akute Pankreatitiden auf (OR [95%-KI]: 1,88 [0,84;4,21], RR [95%-KI]: 1,87 [0,84;4,20]). Auch das Peto-OR [95%-KI]: 1,84 [0,85;3,96] ist nicht signifikant. Die Anzahl von Patienten mit akuter Pankreatitis ist in der Saxagliptin-Gruppe zwar erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant. Obwohl das Ziel dieser Studie war, in einem möglichst großen Patientenkollektiv Unterschiede bezüglich der Sicherheit aufzuzeigen, gibt es in der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 kein Signal, das auf ein erhöhtes Risiko für akute Pankreatitiden unter Saxagliptin-Gabe hinweist.</p> <p>In den Anwendungsgebiets-spezifischen Vergleichen, für die Patienten aus der Zielpopulation ausgewählt wurden und mit der jeweiligen zVT verglichen wurden, wurden ebenfalls keine Auffälligkeiten festgestellt (Anhang 0). In keiner der Populationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Pankreatitis, akuten Pankreatitis, möglichen akuten Pankreatitis und chronischen Pankreatitis.</p> <p>Insgesamt gibt es weder in der Gesamtpopulation noch in den zVT-</p>	<p>Sowohl im Saxagliptin-Arm als auch im Kontrollarm der Studie SAVOR-TIMI 53 wiesen jeweils 0,3 % der Patienten eine Pankreatitis auf. Damit ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt „Pankreatitis“.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichen der Studie SAVOR-TIMI 53 ein Signal, dass auf ein erhöhtes Risiko für akute Pankreatitis unter Saxagliptin- bzw. Sitagliptin-Behandlung hinweist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Sicherheit von Saxagliptin in Bezug auf akute Pankreatitiden kann als gesichert angesehen werden.</p>	
	<p>Studie SAVOR-TIMI 53, Gesamtpopulation:</p> <p>3.6 Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class</p> <p>Um die Vollständigkeit der dargestellten Daten zu gewährleisten, wurden für die Studie SAVOR-TIMI 53 noch Subgruppenanalysen zu den unerwünschten Ereignissen nach System Organ Class durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich im Anhang 0.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
S. 45 Z. 8-10	<p>4. Kostenkalkulationen</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Die Kostendarstellungen für Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin sind unvollständig, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>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.</p> <p>Entscheidend ist hier der in der Lauer-Taxe dargestellte Rabatt, der die durch Preisabsenkungen abgelösten Rabatte aktuell darstellt.</p> <p>So sind gemäß Lauer-Taxe (Feld „Pflichtrabatt des Unternehmers“) 13 von 13 Präparaten mit dem Wirkstoff Glimepirid nicht rabatt-</p>	<p>Es ergeben sich folgende Kosten der Arzneimittel (Lauer-Taxe Stand: 15. November 2016):</p> <table border="1" data-bbox="1216 715 2076 1227"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Saxagliptin (5 mg)</td> <td>145,28 €</td> <td>136,08 € [1,77 €⁵⁰; 7,43 €⁵¹]</td> </tr> <tr> <td>Metformin⁵²</td> <td>18,78 €</td> <td>16,39 € [1,77 €²⁸; 0,62 €²⁹]</td> </tr> <tr> <td>Glibenclamid³⁰ oder Glimepirid³⁰</td> <td>14,93 € 16,87 – 82,53 €</td> <td>12,85 € [1,77 €²⁸; 0,31 €²⁹] 14,63 - 75,10 € [1,77 €²⁸; 0,47 – 5,66 €²⁹]</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Saxagliptin (5 mg)	145,28 €	136,08 € [1,77 € ⁵⁰ ; 7,43 € ⁵¹]	Metformin ⁵²	18,78 €	16,39 € [1,77 € ²⁸ ; 0,62 € ²⁹]	Glibenclamid ³⁰ oder Glimepirid ³⁰	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € ²⁸ ; 0,31 € ²⁹] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ²⁸ ; 0,47 – 5,66 € ²⁹]
Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte												
Saxagliptin (5 mg)	145,28 €	136,08 € [1,77 € ⁵⁰ ; 7,43 € ⁵¹]												
Metformin ⁵²	18,78 €	16,39 € [1,77 € ²⁸ ; 0,62 € ²⁹]												
Glibenclamid ³⁰ oder Glimepirid ³⁰	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € ²⁸ ; 0,31 € ²⁹] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ²⁸ ; 0,47 – 5,66 € ²⁹]												

⁵⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁵¹ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁵² Festbetrag.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>pflichtig. Auch für alle aufgefundenen Glibenclamid-Präparate (6 von 6 Präparaten) war kein Rabatt ausgewiesen. 35 von 36 Präparaten mit dem Wirkstoff Metformin sind ebenfalls nicht rabattpflichtig. Insbesondere ist das von uns zur Kostenberechnung herangezogene Metforminpräparat laut Lauer-Taxe-Eintrag rabattfrei. Des Weiteren war auch für das zur Kostenberechnung herangezogene, festbetragsgeregelte Insulinpräparat Insuman kein Herstellerrabatt ausgewiesen (Lauer-Taxe 20.10.2016, Basis jeweils größte Packungsgröße).</p> <p>Da entsprechend der Dossievorlage die der Gesetzlichen Krankenversicherung tatsächlich entstehenden Kosten angegeben werden sollen, wurde vom Apothekenverkaufspreis der genannten Arzneimittel jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beibehaltung der Kostenberechnung wie von AstraZeneca dargestellt.</p>	Humaninsulin (NPH-Insulin) ³⁰	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁸ ; 6,22 € ²⁹]
		Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ³⁰	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁸ ; 6,22 € ²⁹]

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
(e)GFR	(Estimated) glomerular filtration rate, (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
hs-CRP	Hoch-sensitives C-reaktives Protein
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiac events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
SU	Sulfonylharnstoff

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TZD	Thiazolidindion
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Vereinigte Staaten
ZP	Zielpopulation
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

- [1] American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE). 2016. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. Verfügbar: <https://www.aace.com/sites/all/files/diabetes-algorithm-executive-summary.pdf> [Aufgerufen am 15.10.2016].
- [2] AstraZeneca. 2015. Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - sNDAs for Onglyza (22-350/S-014) and Kombiglyze XR (200-678/S-013) - Briefing Document for Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442061.pdf> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [3] AstraZeneca GmbH. 2013. Modul 4A - Saxagliptin: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-264/2013-03-27_Modul4A_Saxagliptin.pdf [Aufgerufen am 01.07.2013].
- [4] AstraZeneca GmbH. 2016a. Zusatzauswertungen für die Stellungnahme zu Onglyza®.
- [5] AstraZeneca GmbH. 2016b. Fachinformation Onglyza®, Stand 04/2016.
- [6] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes., Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf> [Aufgerufen am 27.11.2014].
- [7] Engler, B., Koehler, C., Hoffmann, C., et al. 2011. Relationship between HbA1c on target, risk of silent hypoglycemia and glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 119, 59-61.
- [8] FDA. 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Verfügbar: www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf [Aufgerufen am 02.12.2014].
- [9] FDA. 2015. Briefing material: NDA 22350: Saxagliptin (Onglyza), NDA 200678: Saxagliptin/Metformin (Kombiglyze XR). Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee meeting. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442060.pdf> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [10] Forst, T., Hanefeld, M., Jacob, S., et al. 2013. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes & vascular disease research*, 10, 302-14.
- [11] Freeman, S. 2015. EASD: Studies slam cardiovascular safety of sulfonylureas. EASD 2015. Verfügbar: <http://www.mdedge.com/clinicalendocrinologynews/article/103468/diabetes/easd-studies-slam-cardiovascular-safety> [Aufgerufen am 19.10.2016].
- [12] Frei, U. & Schober-Halstenberg, H.-J. 2002. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2001/2002. Verfügbar: <http://www.bundesverband->

- niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2001-2002.pdf [Aufgerufen am 15.10.2016].
- [13] Fu, A. Z., Johnston, S. S., Ghannam, A., et al. 2016. Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes care*, DOI: 10.2337/dc15-0764.
- [14] G-BA. 2013a. 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 vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.12.2015].
- [15] G-BA. 2013b. 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; Stand 1. Oktober 2013. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3747/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-050_ZD.pdf [Aufgerufen am 10.08.2016].
- [16] G-BA. 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].
- [17] G-BA. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-081 Saxagliptin+Metformin.
- [18] Hauner, H. 2012. *Diabetesepidemie und Dunkelziffer* [Online]. Adresse: <http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2012/> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [19] Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: DE, D. (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- [20] Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., et al. 2013. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56, 668-77.
- [21] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24*.
- [22] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2015. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 38, 140-9.
- [23] Iqbal, N., Parker, A., Frederich, R., et al. 2014. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*, 13, 33.
- [24] IQWiG. 2013. IQWiG-Berichte – Nr. 174: Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 09.12.2015].
- [25] IQWiG. 2016a. IQWiG-Berichte – Nr. 442: Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Stand 29.09.2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf [Aufgerufen am 04.10.2016].

- [26] IQWiG. 2016b. IQWiG-Berichte – Nr. 399: Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf [Aufgerufen am 06.09.2016].
- [27] IQWiG. 2016c. IQWiG-Berichte – Nr. 444: Sitagliptin– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1557/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sitagliptin_D-245.pdf [Aufgerufen am 04.10.2016].
- [28] Jousilahti, P., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., et al. 1999. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*, 99, 1165-72.
- [29] Kotwal A. 2014. Hypoglycemia in diabetes mellitus: Correlation with HBA1C and overall glycemic control. *J Diabetes Metab* 5, 10.
- [30] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [31] Lipska, K. J., Warton, E. M., Huang, E. S., et al. 2013. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes care*, 36, 3535-42.
- [32] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [33] Monami, M., Ahren, B., Dicembrini, I., et al. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 112-20.
- [34] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline. Published: 2 December 2015. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493> [Aufgerufen am 15.02.2016].
- [35] Parks, M. 2011. Center for drug evaluation and research. Summary review: linagliptin. Application Number: 201280Orig1s000. Verfügbar: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201280Orig1s000SumR.pdf [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [36] Phung, O. J., Scholle, J. M., Talwar, M., et al. 2010. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *Jama*, 303, 1410-8.
- [37] Scirica, B. M., Braunwald, E., Raz, I., et al. 2014. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 130, 1579-88.
- [38] Simpson, S. H., Lee, J., Choi, S., et al. 2015. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3, 43-51.
- [39] Toh, S., Hampp, C., Reichman, M. E., et al. 2016. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*, DOI: 10.7326/M15-2568.
- [40] Wolter, R. 2016a. IMS Lines of Therapy. Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza Therapieschemata und Patientencharakteristika Datenjahr 2016.

- [41] Wolter, R. 2016b. IMS Therapy schemes of Metformin. Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza Therapieschemata und Patientencharakteristika Datenjahr 2016.
- [42] Yu, S., Fu, A. Z., Engel, S. S., et al. 2016. Association between hypoglycemia risk and hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current medical research and opinion*, 32, 1409-16.

Anhang: Ergebnistabellen

Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2016a)

A. Neue Operationalisierung schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien traten in der Studienpopulation bei 1,3% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 1,2% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt 1,14 [0,86;1,50] und zeigt keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle C-1: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
schwere Hypoglykämien*	8280	110 (1,3)	8212	96 (1,2)	1,14 [0,86;1,50]	1,14 [0,87;1,49]	0,00 [-0,00 ^c ;0,00 ^d]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung b: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte c: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00 d: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation schwere Hypoglykämien*: Anzahl der Patienten mit einer stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämie oder intravenösen Glukoseinfusion und / oder Verabreichung von Glucagon zur Behandlung von Hypoglykämien							

B. HbA1c Veränderung

Tabelle C-2: Ergebnisse für die HbA1c Veränderung (Cut-off 8%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Behandlungseffekt ^a		
					OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
HbA1c ≥8% zu Baseline und HbA1c ≥8% nach 1 Jahr							
52 Wochen	6911	1660 (24,0)	6772	1960 (28,9)	0,78 [0,72;0,84]	0,83 [0,78;0,88]	-0,05 [-0,06;-0,03]
HbA1c ≥8% zu Baseline und HbA1c ≥8% nach 2 Jahren							
104 Wochen	5999	1445 (24,1)	5822	1653 (28,4)	0,80 [0,74;0,87]	0,85 [0,80;0,90]	-0,04 [-0,06;-0,03]
HbA1c ≥8% zu Baseline und HbA1c <8% nach 1 Jahr							
52 Wochen	6911	1134 (16,4)	6772	766 (11,3)	1,54 [1,39;1,70]	1,45 [1,33;1,58]	0,05 [0,04;0,06]
HbA1c ≥8% zu Baseline und HbA1c <8% nach 2 Jahren							
104 Wochen	5999	934 (15,6)	5822	650 (11,2)	1,47 [1,32;1,63]	1,39 [1,27;1,53]	0,04 [0,03;0,06]
HbA1c <8% zu Baseline und HbA1c <8% nach 1 Jahr							
52 Wochen	6911	3635 (52,6)	6772	3316 (49,0)	1,16 [1,08;1,24]	1,07 [1,04;1,11]	0,04 [0,02;0,05]
HbA1c <8% zu Baseline und HbA1c <8% nach 2 Jahren							
104 Wochen	5999	2993 (49,9)	5822	2697 (46,3)	1,15 [1,07;1,24]	1,08 [1,04;1,12]	0,04 [0,02;0,05]
HbA1c <8% zu Baseline und HbA1c ≥8% nach 1 Jahr							
52 Wochen	6911	482 (7,0)	6772	730 (10,8)	0,62 [0,55;0,70]	0,65 [0,58;0,72]	-0,04 [-0,05;-0,03]
HbA1c <8% zu Baseline und HbA1c ≥8% nach 2 Jahren							
104 Wochen	5999	627 (10,5)	5822	822 (14,1)	0,71 [0,64;0,79]	0,74 [0,67;0,82]	-0,04 [-0,05;-0,02]
a: nicht adjustiert; lokale Berechnung							
ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care							
Dargestellte Population der Studie D1680C00003:							
SP: Studienpopulation							

Tabelle C-3: Ergebnisse für die HbA1c Veränderung (Cut-off 7,5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Behandlungseffekt ^a		
			OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC	Placebo+SOC			
HbA1c \geq7,5% zu Baseline und HbA1c \geq7,5% nach 1 Jahr					
52 Wochen	6911 2576 (37,3)	6772 2961 (43,7)	0,76 [0,71;0,82]	0,85 [0,82;0,89]	-0,06 [-0,08;-0,05]
HbA1c \geq7,5% zu Baseline und HbA1c \geq7,5% nach 2 Jahren					
104 Wochen	5999 2235 (37,3)	5822 2470 (42,4)	0,81 [0,75;0,87]	0,88 [0,84;0,92]	-0,05 [-0,07;-0,03]
HbA1c \geq7,5% zu Baseline und HbA1c $<$7,5% nach 1 Jahr					
52 Wochen	6911 1220 (17,7)	6772 796 (11,8)	1,61 [1,46;1,77]	1,50 [1,38;1,63]	0,06 [0,05;0,07]
HbA1c \geq7,5% zu Baseline und HbA1c $<$7,5% nach 2 Jahren					
104 Wochen	5999 1013 (16,9)	5822 722 (12,4)	1,44 [1,29;1,59]	1,36 [1,25;1,49]	0,04 [0,03;0,06]
HbA1c $<$7,5% zu Baseline und HbA1c $<$7,5% nach 1 Jahr					
52 Wochen	6911 2627 (38,0)	6772 2231 (32,9)	1,25 [1,16;1,34]	1,15 [1,10;1,21]	0,05 [0,03;0,07]
HbA1c $<$7,5% zu Baseline und HbA1c $<$7,5% nach 2 Jahren					
104 Wochen	5999 2114 (35,2)	5822 1759 (30,2)	1,26 [1,16;1,36]	1,17 [1,11;1,23]	0,05 [0,03;0,07]
HbA1c $<$7,5% zu Baseline und HbA1c \geq7,5% nach 1 Jahr					
52 Wochen	6911 488 (7,1)	6772 784 (11,6)	0,58 [0,52;0,65]	0,61 [0,55;0,68]	-0,05 [-0,05;-0,04]
HbA1c $<$7,5% zu Baseline und HbA1c \geq7,5% nach 2 Jahren					
104 Wochen	5999 637 (10,6)	5822 871 (15,0)	0,68 [0,61;0,75]	0,71 [0,65;0,78]	-0,04 [-0,06;-0,03]
a: nicht adjustiert; lokale Berechnung ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care Dargestellte Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation					

C. Diabetesmedikation

Tabelle C-4: Ergebnisse für Diabetesmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Ausgangswert			52 Wochen			104 Wochen			Behandlungsende		
	Saxagliptin+SOC	Placebo+SOC	p-Wert									
D1680C00003 - SP												
Diabetesmedikation (%)												
	N=8280	N=8212		N=7999	N=7943		N=5101	N=5059		N=8041	N=8007	
Metformin	5789 (69,9)	5684 (69,2)	0,33	5563 (69,6)	5565 (70,1)	0,48	3570 (70,0)	3536 (69,9)	0,92	5578 (69,4)	5602 (70,0)	0,41
Sulfonylharnstoff	3352 (40,5)	3281 (40,0)	0,49	3174 (39,7)	3208 (40,4)	0,36	1999 (39,2)	1998 (39,5)	0,75	3196 (39,8)	3221 (40,2)	0,53
Thiazolidindione	513 (6,2)	465 (5,7)	0,15	430 (5,4)	411 (5,2)	0,57	237 (4,7)	236 (4,7)	0,96	393 (4,9)	376 (4,7)	0,57
Insulin	3448 (41,6)	3384 (41,2)	0,57	3386 (42,3)	3460 (43,6)	0,12	2170 (42,5)	2319 (45,8)	0,0008	3521 (43,8)	3717 (46,4)	0,0008
Andere antihyperglykämische Medikation	52 (0,6)	50 (0,6)	0,88	51 (0,6)	42 (0,5)	0,37	32 (0,6)	21 (0,4)	0,14	57 (0,7)	48 (0,6)	0,39
Keine	343 (4,1)	392 (4,8)	0,0496	348 (4,4)	345 (4,3)	0,98	256 (5,0)	237 (4,7)	0,43	359 (4,5)	323 (4,0)	0,18
SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation Dargestellte Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation												

D. Systolischer Blutdruck

Tabelle C-5: Ergebnisse für den systolischen Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Behandlungseffekt ^a		
					OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg zu Baseline und ≥ 140 mmHg nach 1 Jahr							
52 Wochen	7211	1639 (22,7)	7074	1634 (23,1)	0,98 [0,91;1,06]	0,98 [0,93;1,05]	-0,00 [-0,02;0,01]
Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg zu Baseline und ≥ 140 mmHg nach 2 Jahren							
104 Wochen	3466	855 (24,7)	3327	836 (25,1)	0,98 [0,87;1,09]	0,98 [0,90;1,07]	-0,00 [-0,03;0,02]
Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg zu Baseline und < 140 mmHg nach 1 Jahr							
52 Wochen	7211	1496 (20,7)	7074	1408 (19,9)	1,05 [0,97;1,14]	1,04 [0,98;1,11]	0,01 [-0,00 ^b ;0,02]
Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg zu Baseline und < 140 mmHg nach 2 Jahren							
104 Wochen	3466	823 (23,7)	3327	794 (23,9)	0,99 [0,89;1,11]	0,99 [0,91;1,08]	-0,00 [-0,02;0,02]
Systolischer Blutdruck < 140 mmHg zu Baseline und ≥ 140 mmHg nach 1 Jahr							
52 Wochen	7211	880 (12,2)	7074	921 (13,0)	0,93 [0,84;1,03]	0,94 [0,86;1,02]	-0,01 [-0,02;0,00 ^c]
Systolischer Blutdruck < 140 mmHg zu Baseline und ≥ 140 mmHg nach 2 Jahren							
104 Wochen	3466	421 (12,1)	3327	407 (12,2)	0,99 [0,86;1,15]	0,99 [0,87;1,13]	-0,00 [-0,02;0,01]
Systolischer Blutdruck < 140 mmHg zu Baseline und < 140 mmHg nach 1 Jahr							
52 Wochen	7211	3196 (44,3)	7074	3111 (44,0)	1,01 [0,95;1,08]	1,01 [0,97;1,05]	0,00 [-0,01;0,02]
Systolischer Blutdruck < 140 mmHg zu Baseline und < 140 mmHg nach 2 Jahren							
104 Wochen	3466	1367 (39,4)	3327	1290 (38,8)	1,03 [0,93;1,13]	1,02 [0,96;1,08]	0,01 [-0,02;0,03]
a: nicht adjustiert; lokale Berechnung							
b: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00							
c: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00							
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care							
Dargestellte Population der Studie D1680C00003:							
SP: Studienpopulation							

E. Kardiovaskuläre Medikation

Tabelle C-6: Ergebnisse für kardiovaskuläre Medikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Ausgangswert			52 Wochen			104 Wochen			Behandlungsende		
	Saxa- gliptin+ SOC	Placebo+ SOC	p-Wert									
D1680C00003 - SP												
Kardiovaskuläre Medikation (%)												
	N=8280	N=8212		N=7512	N=7405		N=3695	N=3603		N=7539	N=7498	
Aspirin	6249 (75,5)	6155 (75,0)	0,44	5804 (77,3)	5723 (77,3)	0,97	2687 (72,7)	2607 (72,4)	0,73	5854 (77,7)	5849 (78,0)	0,60
Statin	6482 (78,3)	6435 (78,4)	0,91	6066 (80,8)	5985 (80,8)	0,91	2849 (77,1)	2836 (78,7)	0,10	6070 (80,5)	6084 (81,1)	0,33
ACE- Inhibitoren	4435 (53,6)	4505 (54,9)	0,09	3964 (52,8)	4011 (54,2)	0,09	1953 (52,9)	1913 (53,1)	0,84	3902 (51,8)	3932 (52,4)	0,40
Angiotensin- Rezeptor- blocker	2332 (28,2)	2263 (27,6)	0,38	2234 (29,7)	2207 (29,8)	0,93	1099 (29,7)	1126 (31,3)	0,16	2262 (30,0)	2268 (30,3)	0,74
Betablocker	5101 (61,6)	5061 (61,6)	0,98	4703 (62,6)	4628 (62,5)	0,89	2153 (58,3)	2059 (57,2)	0,33	4735 (62,8)	4681 (62,4)	0,63
SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation Dargestellte Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation												

F. Pankreatitis

Onglyza AWG A

Tabelle C-7: Ergebnisse für Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^{a,b}		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+ Saxagliptin+ SOC		Metformin+ Placebo+ SOC+SU				
Pankreatitis ^c	1299	3 (0,2)	39	0 (0,0)	0,21 [0,01;4,20]	0,22 [0,01;4,10]	0,00 [-0,03;0,04]
Akute Pankreatitis	1299	2 (0,2)	39	0 (0,0)	0,15 [0,01;3,22]	0,15 [0,01;3,15]	0,00 [-0,03;0,04]
Mögliche akute Pankreatitis	1299	0 (0,0)	39	0 (0,0)	Nicht bere- chenbar	Nicht bere- chenbar	0,00 [-0,03;0,03]
Chronische Pan- kreatitis	1299	1 (0,1)	39	0 (0,0)	0,09 [0,00;2,28]	0,09 [0,00;2,23]	0,00 [-0,03;0,04]
<p>a: lokale Berechnung; nicht adjustiert</p> <p>b: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur).</p> <p>c: Pankreatitis enthält akute Pankreatitis, mögliche akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis.</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>							

Onglyza AWG B

Tabelle C-8: Ergebnisse für Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^{a,b}		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
D1680C00003 – ZP zVT	SU+Saxa- gliptin+SOC		Place- bo+Insulin±SU+ SOC				
Pankreatitis ^c	396	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht bere- chenbar	Nicht bere- chenbar	0,00 [-0,14;0,14]
Akute Pankreatitis	396	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht bere- chenbar	Nicht bere- chenbar	0,00 [-0,14;0,14]
Mögliche akute Pankreatitis	396	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht bere- chenbar	Nicht bere- chenbar	0,00 [-0,14;0,14]
Chronische Pan- kreatitis	396	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht bere- chenbar	Nicht bere- chenbar	0,00 [-0,14;0,14]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^{a,b}		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
<p>a: lokale Berechnung; nicht adjustiert</p> <p>b: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur).</p> <p>c: Pankreatitis enthält akute Pankreatitis, mögliche akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis.</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>							

Onglyza AWG C

Tabelle C-9: Ergebnisse für Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^{a,b}		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
D1680C00003 – ZP	Insulin+ Metformin+ Saxagliptin+ SOC		Insulin+ Metformin+ Placebo+ SOC				
Pankreatitis ^c	998	4 (0,4)	944	1 (0,1)	3,79 [0,42;34,01]	3,78 [0,42;33,79]	0,00 [-0,00;0,01]
Akute Pankreatitis	998	3 (0,3)	944	1 (0,1)	2,84 [0,30;27,38]	2,84 [0,30;27,23]	0,00 [-0,00;0,01]
Mögliche akute Pankreatitis	998	1 (0,1)	944	0 (0,0)	2,84 [0,12;69,82]	2,84 [0,12;69,58]	0,00 [-0,00;0,00]
Chronische Pan- kreatitis	998	0 (0,0)	944	0 (0,0)	Nicht bere- chenbar	Nicht bere- chenbar	0,00 [-0,00;0,00]
<p>a: lokale Berechnung; nicht adjustiert</p> <p>b: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur).</p> <p>c: Pankreatitis enthält akute Pankreatitis, mögliche akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis.</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; ZP: Zielpopulation</p>							

G. Subgruppenanalysen zu unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (D1680C00003)

In der Zielpopulation zVT in Anwendungsgebiet A zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Ebenso ergeben sich in der Zielpopulation zVT in Anwendungsgebiet B für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht und Alter keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Für die Zielpopulation in Anwendungsgebiet B gibt es für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Der Gesamtschätzer zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Für die Zielpopulation in Anwendungsgebiet B gibt es für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems einen Beleg für Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung. Für Patienten mit einer Dauer von <5 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit einer Dauer von 15 bis <20 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Der Gesamtschätzer zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Für keine der anderen Endpunkten zu den unerwünschten Ereignissen nach System Organ Class zeigt sich eine fazitrelevante Effektmodifikation durch die Variable HbA1c-Ausgangswert und Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung, daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft. Somit ergeben sich auch für die Zielpopulation in Anwendungsgebiet C keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Onglyza AWG A

Tabelle C-10: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
D1680C00003 – ZP zVT	0,686	0,965	0,983	1,000	0,974	0,580	0,999	1,000	0,101*	0,153*	0,999
Kardiale Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,338	0,268	0,559	0,850	0,228	0,823	0,628	0,405	0,979	0,989	0,481
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths											
D1680C00003 – ZP zVT	0,623	0,976	0,369	0,935	0,775	0,801	0,958	0,999	0,983	0,984	0,865
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
D1680C00003 – ZP zVT	0,153*	0,793	0,285	0,969	0,279	0,456	0,540	0,931	0,981	0,379	0,854
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
D1680C00003 – ZP zVT	0,927	0,990	0,552	0,807	0,594	0,662	0,957	0,842	0,977	0,426	0,823
Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,172*	0,170*	0,959	0,687	0,785	0,883	0,726	0,774	0,978	0,317	0,445

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,120*	0,636	0,540	0,367	0,586	0,506	0,868	0,993	0,980	0,403	0,819
Untersuchungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,977	0,978	0,987	1,000	0,977	0,980	0,999	1,000	0,987	0,986	1,000
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,508	0,728	0,477	0,331	0,098*	0,657	0,853	0,592	0,837	0,396	0,994
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes											
D1680C00003 – ZP zVT	0,075*	0,989	0,875	0,556	0,285	0,794	0,975	0,863	0,983	0,581	0,155*
Erkrankungen des Nervensystems											
D1680C00003 – ZP zVT	0,850	0,244	0,602	0,635	0,901	0,343	0,277	0,864	0,984	0,984	0,989
Psychiatrische Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,865	0,963	0,406	1,000	0,619	0,972	0,928	0,945	0,986	0,986	1,000
Nieren- und Harnwegserkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	1,000	0,999	0,999	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	- ^b	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
D1680C00003 – ZP zVT	0,678	0,970	0,983	1,000	0,300	0,571	0,543	0,999	0,980	- ^b	0,891
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes											
D1680C00003 – ZP zVT	0,243	0,689	0,291	0,519	0,058*	0,570	0,539	0,963	0,981	0,367	0,429
Gefäßerkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,597	0,101*	0,889	0,893	0,788	0,972	0,683	0,996	0,979	0,986	0,999
Augenerkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,976	0,971	0,983	1,000	0,971	0,974	0,999	1,000	0,988	0,988	0,998
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)											
D1680C00003 – ZP zVT	0,576	0,293	0,977	0,702	0,892	0,976	0,890	0,672	0,984	- ^b	0,999
Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der Brust											
D1680C00003 – ZP zVT	0,980	0,975	0,985	1,000	0,976	0,978	0,999	1,000	0,983	0,989	1,000
Endokrine Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,729	0,211	0,981	1,000	0,843	0,972	0,912	1,000	- ^b	- ^b	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Erkrankungen des Immunsystems											
D1680C00003 – ZP zVT	0,977	0,973	0,985	1,000	0,968	0,980	0,999	1,000	0,982	_b	_b
<p>a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm</p> <p>b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten</p> <p>* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)</p> <p>** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Dargestellte Population der Studie D1680C00003:</p> <p>ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.</p>											

Tabelle C-11: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Vorhergehende kongestive Herzinsuffizienz					
Ja	120	5 (4,2)	3	1 (33,3)	0,09 [0,01;1,13]
Nein	1179	43 (3,6)	36	1 (2,8)	1,32 [0,18;9,89]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	1260	46 (3,7)	36	1 (2,8)	1,33 [0,18;9,88]
Nein	39	2 (5,1)	3	1 (33,3)	0,11 [0,01;1,76]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Geschlecht					
männlich	909	148 (16,3)	29	8 (27,6)	0,51 [0,22;1,17]
weiblich	390	78 (20,0)	10	6 (60,0)	0,17 [0,05;0,61]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Geschlecht					
männlich	909	233 (25,6)	29	9 (31,0)	0,77 [0,34;1,71]
weiblich	390	145 (37,2)	10	7 (70,0)	0,25 [0,06;1,00^a]
Alter					
<65 Jahre	696	192 (27,6)	25	12 (48,0)	0,41 [0,19;0,92]
≥65 Jahre	603	186 (30,8)	14	4 (28,6)	1,12 [0,35;3,60]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Geschlecht					
männlich	909	77 (8,5)	29	1 (3,4)	2,59 [0,35;19,28]
weiblich	390	54 (13,8)	10	3 (30,0)	0,37 [0,09;1,49]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	897	127 (14,2)	14	9 (64,3)	0,09 [0,03;0,28]
>7,5%	377	86 (22,8)	24	12 (50,0)	0,30 [0,13;0,68]
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes					
Geschlecht					
männlich	909	178 (19,6)	29	3 (10,3)	2,11 [0,63;7,05]
weiblich	390	86 (22,1)	10	4 (40,0)	0,42 [0,12;1,54]
Ethnische Herkunft					
weiß	1014	217 (21,4)	26	2 (7,7)	3,26 [0,77;13,91]
schwarz oder afro-amerikanisch	37	9 (24,3)	0	0 (-)	Nicht berechenbar
asiatisch	73	13 (17,8)	2	1 (50,0)	0,22 [0,01;3,69]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	2	0 (0,0)	0	0 (-)	Nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	7	2 (28,6)	1	1 (100,0)	0,00 [0,00;n.b.]
multiethnisch	157	23 (14,6)	10	3 (30,0)	0,40 [0,10;1,66]
andere	9	0 (0,0)	0	0 (-)	Nicht berechenbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	897	88 (9,8)	14	5 (35,7)	0,20 [0,06;0,60]
>7,5%	377	28 (7,4)	24	1 (4,2)	1,85 [0,24;14,17]
Gefäßerkrankungen					
Alter					
<65 Jahre	696	65 (9,3)	25	1 (4,0)	2,47 [0,33;18,56]
≥65 Jahre	603	74 (12,3)	14	4 (28,6)	0,35 [0,11;1,14]
a: Die obere Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 1,00 aufgerundet. KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Population der Studie D1680C00003: ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interven-					

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
<p>tionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.</p>					

AWG B Onglyza

Tabelle C-12: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
D1680C00003 – ZP zVT	0,973	0,976									..c
Kardiale Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,583	0,973									..c
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths											
D1680C00003 – ZP zVT	0,998	0,998									..c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
D1680C00003 – ZP zVT	0,342	0,979									..c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
D1680C00003 – ZP zVT	0,971	0,971									..c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,568	0,975									..c

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,999	0,999									..c
Untersuchungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,952	0,976									..c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,983	0,973									..c
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes											
D1680C00003 – ZP zVT	0,973	0,518									..c
Erkrankungen des Nervensystems											
D1680C00003 – ZP zVT	0,416	0,402									..c
Psychiatrische Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,976	0,977									..c
Nieren- und Harnwegserkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,999	0,999									..c

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
D1680C00003 – ZP zVT	0,971	0,976									- ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes											
D1680C00003 – ZP zVT	0,975	0,308									- ^c
Gefäßerkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,966	0,974									- ^c
Augenerkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,975	0,969									- ^c
Endokrine Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP zVT	0,999	- ^b									- ^c
Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der Brust											
D1680C00003 – ZP zVT	0,974	0,981									- ^c
<p>a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm</p> <p>b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten</p> <p>c: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt</p> <p>* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)</p>											

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
<p>** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Dargestellte Population der Studie D1680C00003:</p> <p>ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.</p>											

Onglyza AWG C

Tabelle C-13: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
D1680C00003 – ZP	0,357	0,368	0,425	0,741	0,806	0,706	0,477	0,640	0,799	0,979	0,774
Kardiale Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP	0,537	0,748	1,000	0,182*	0,668	0,391	0,144*	0,360	0,016**	0,971	0,870
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
D1680C00003 – ZP	0,413	0,116*	0,562	0,245	0,690	0,072*	0,270	0,944	0,642	- ^b	0,449
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
D1680C00003 – ZP	0,771	0,274	0,624	0,700	0,167*	0,378	0,633	0,685	0,750	- ^b	0,666
Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP	0,756	0,618	0,485	0,540	0,009**	0,056*	0,973	0,458	0,639	0,626	0,802
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
D1680C00003 – ZP	0,145*	0,969	0,932	0,320	0,071*	0,571	0,145*	0,826	0,469	- ^b	0,856

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Untersuchungen											
D1680C00003 – ZP	0,927	0,088*	0,615	0,686	0,044**	0,911	0,185*	0,238	0,560	0,732	0,416
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
D1680C00003 – ZP	0,654	0,162*	0,837	0,833	0,720	0,108*	0,991	0,915	0,513	0,247	0,958
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes											
D1680C00003 – ZP	0,531	0,082*	0,312	0,707	0,037**	0,179*	0,520	0,157*	0,363	0,974	0,991
Erkrankungen des Nervensystems											
D1680C00003 – ZP	0,397	0,250	0,343	0,207	0,178*	0,212	0,015**	0,045**	0,089*	0,975	0,916
Augenerkrankungen											
D1680C00003 – ZP	0,668	0,428	0,490	0,416	0,787	0,230	0,704	0,581	0,004**	0,976	0,612
Nieren- und Harnwegserkrankungen											
D1680C00003 – ZP	0,855	0,550	0,936	0,367	0,007**	0,595	0,608	0,913	0,140*	0,975	0,994
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
D1680C00003 – ZP	0,187*	0,115*	0,026**	0,844	0,058*	0,818	0,910	0,563	0,316	- ^b	0,432

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes											
D1680C00003 – ZP	0,700	0,092*	0,339	0,053*	<0,001**	0,673	0,455	0,660	0,553	0,200	0,476
Gefäßerkrankungen											
D1680C00003 – ZP	0,278	0,417	0,971	0,366	0,715	0,659	0,810	0,568	0,044**	0,969	0,661
Psychiatrische Erkrankungen											
D1680C00003 – ZP	0,784	0,178*	0,845	0,930	0,082*	0,889	0,278	0,152*	0,266	- ^b	1,000
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths											
D1680C00003 – ZP	0,857	0,046**	0,529	0,585	0,565	0,511	0,251	0,386	0,972	- ^b	0,868
<p>a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm</p> <p>b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten</p> <p>* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)</p> <p>** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; ZP: Zielpopulation;</p> <p>Dargestellte Population der Studie D1680C00003:</p> <p>ZP: Subpopulation der Studie D1680C00003 mit Insulin und Metformin zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen</p>											

Tabelle C-14: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
D1680C00003 – ZP	Insulin+ Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+ Metformin+ Placebo+SOC		
Kardiale Erkrankungen					
Region					
Nordamerika	291	45 (15,5)	261	44 (16,9)	0,90 [0,57;1,42]
Lateinamerika	130	10 (7,7)	131	4 (3,1)	2,65 [0,81;8,66]
Asien / Pazifik	49	5 (10,2)	37	8 (21,6)	0,41 [0,12;1,38]
Europa	528	52 (9,8)	515	59 (11,5)	0,84 [0,57;1,25]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	281	31 (11,0)	269	21 (7,8)	1,46 [0,82;2,62]
2 zusätzliche Risikofaktoren	587	68 (11,6)	550	76 (13,8)	0,82 [0,58;1,16]
3 zusätzliche Risikofaktoren	77	7 (9,1)	79	12 (15,2)	0,56 [0,21;1,50]
Vorhergehende kongestive Herzinsuffizienz					
Ja	82	18 (22,0)	96	10 (10,4)	2,42 [1,05;5,59]
Nein	916	94 (10,3)	848	105 (12,4)	0,81 [0,60;1,09]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Alter					
<65 Jahre	614	109 (17,8)	553	89 (16,1)	1,13 [0,83;1,53]
≥65 Jahre	384	66 (17,2)	391	83 (21,2)	0,77 [0,54;1,10]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	815	141 (17,3)	759	148 (19,5)	0,86 [0,67;1,11]
Multiple Risikofaktoren	183	34 (18,6)	185	24 (13,0)	1,53 [0,87;2,70]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	49 (14,8)	274	31 (11,3)	1,36 [0,84;2,20]
>7,5%	657	77 (11,7)	661	85 (12,9)	0,90 [0,65;1,25]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	99 (29,8)	274	104 (38,0)	0,69 [0,49;0,97]
>7,5%	657	229 (34,9)	661	204 (30,9)	1,20 [0,95;1,51]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	815	260 (31,9)	759	257 (33,9)	0,92 [0,74;1,13]
Multiple Risikofaktoren	183	70 (38,3)	185	55 (29,7)	1,46 [0,95;2,26]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Geschlecht					
männlich	692	66 (9,5)	664	75 (11,3)	0,83 [0,58;1,17]
weiblich	306	39 (12,7)	280	28 (10,0)	1,31 [0,79;2,20]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	30 (9,0)	274	37 (13,5)	0,64 [0,38;1,06]
>7,5%	657	73 (11,1)	661	66 (10,0)	1,13 [0,79;1,60]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	281	21 (7,5)	269	31 (11,5)	0,62 [0,35;1,11]
2 zusätzliche Risikofaktoren	587	68 (11,6)	550	58 (10,5)	1,11 [0,77;1,61]
3 zusätzliche Risikofaktoren	77	13 (16,9)	79	9 (11,4)	1,58 [0,63;3,94]
Untersuchungen					
Alter					
<65 Jahre	614	45 (7,3)	553	37 (6,7)	1,10 [0,70;1,73]
≥65 Jahre	384	27 (7,0)	391	43 (11,0)	0,61 [0,37;1,01]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
HbA1c-Ausgangswert					
	≤7,5%	332	18 (5,4)	274	28 (10,2)
>7,5%	657	53 (8,1)	661	50 (7,6)	1,07 [0,72;1,60]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Alter					
	<65 Jahre	614	244 (39,7)	553	202 (36,5)
≥65 Jahre	384	154 (40,1)	391	169 (43,2)	0,88 [0,66;1,17]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
	Kardiovaskuläre Erkrankung	815	313 (38,4)	759	300 (39,5)
Multiple Risikofaktoren	183	85 (46,4)	185	71 (38,4)	1,39 [0,92;2,11]
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes					
Alter					
	<65 Jahre	614	145 (23,6)	553	101 (18,3)
≥65 Jahre	384	98 (25,5)	391	104 (26,6)	0,95 [0,69;1,30]
HbA1c-Ausgangswert					
	≤7,5%	332	84 (25,3)	274	79 (28,8)
>7,5%	657	157 (23,9)	661	125 (18,9)	1,35 [1,03;1,75]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
	Kardiovaskuläre Erkrankung	815	187 (22,9)	759	164 (21,6)
Multiple Risikofaktoren	183	56 (30,6)	185	41 (22,2)	1,55 [0,97;2,47]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	85	18 (21,2)	72	9 (12,5)	1,88 [0,79;4,49]
≥5 - <10 Jahre	200	37 (18,5)	187	43 (23,0)	0,76 [0,46;1,25]
≥10 - <15 Jahre	267	71 (26,6)	247	65 (26,3)	1,01 [0,69;1,50]
≥15 - <20 Jahre	188	51 (27,1)	185	34 (18,4)	1,65 [1,01;2,70]
≥20 Jahre	258	66 (25,6)	253	54 (21,3)	1,27 [0,84;1,91]
Erkrankungen des Nervensystems					
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	62 (18,7)	274	61 (22,3)	0,80 [0,54;1,19]
>7,5%	657	116 (17,7)	661	106 (16,0)	1,12 [0,84;1,50]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	815	144 (17,7)	759	141 (18,6)	0,94 [0,73;1,22]
Multiple Risikofaktoren	183	35 (19,1)	185	27 (14,6)	1,38 [0,80;2,40]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	281	56 (19,9)	269	33 (12,3)	1,78 [1,12;2,84]
2 zusätzliche Risikofaktoren	587	102 (17,4)	550	107 (19,5)	0,87 [0,64;1,18]
3 zusätzliche Risikofaktoren	77	12 (15,6)	79	19 (24,1)	0,58 [0,26;1,30]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	85	18 (21,2)	72	6 (8,3)	2,96 [1,10;7,91]
≥5 - <10 Jahre	200	33 (16,5)	187	26 (13,9)	1,22 [0,70;2,14]
≥10 - <15 Jahre	267	55 (20,6)	247	46 (18,6)	1,13 [0,73;1,75]
≥15 - <20 Jahre	188	23 (12,2)	185	37 (20,0)	0,56 [0,32;0,98]
≥20 Jahre	258	50 (19,4)	253	53 (20,9)	0,91 [0,59;1,40]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Vorhergehende kongestive Herzinsuffizienz					
Ja	82	20 (24,4)	96	14 (14,6)	1,89 [0,88;4,03]
Nein	916	159 (17,4)	848	154 (18,2)	0,95 [0,74;1,21]
Augenerkrankungen					
Vorhergehende kongestive Herzinsuffizienz					
Ja	82	14 (17,1)	96	2 (2,1)	9,68 [2,13;43,97]
Nein	916	65 (7,1)	848	61 (7,2)	0,99 [0,69;1,42]
Nieren- und Harnwegserkrankungen					
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	18 (5,4)	274	27 (9,9)	0,52 [0,28;0,97]
>7,5%	657	65 (9,9)	661	47 (7,1)	1,43 [0,97;2,12]
Vorhergehende kongestive Herzinsuffizienz					
Ja	82	14 (17,1)	96	9 (9,4)	1,99 [0,81;4,87]
Nein	916	69 (7,5)	848	66 (7,8)	0,97 [0,68;1,37]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Geschlecht					
männlich	692	87 (12,6)	664	82 (12,3)	1,02 [0,74;1,41]
weiblich	306	25 (8,2)	280	33 (11,8)	0,67 [0,39;1,15]
Alter					
<65 Jahre	614	64 (10,4)	553	51 (9,2)	1,15 [0,78;1,69]
≥65 Jahre	384	48 (12,5)	391	64 (16,4)	0,73 [0,49;1,09]
Alter					
<75 Jahre	939	97 (10,3)	889	109 (12,3)	0,82 [0,62;1,10]
≥75 Jahre	59	15 (25,4)	55	6 (10,9)	2,78 [0,99;7,80]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	35 (10,5)	274	44 (16,1)	0,62 [0,38;0,99]
>7,5%	657	76 (11,6)	661	71 (10,7)	1,09 [0,77;1,53]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Alter					
<65 Jahre	614	70 (11,4)	553	46 (8,3)	1,42 [0,96;2,10]
≥65 Jahre	384	40 (10,4)	391	47 (12,0)	0,85 [0,54;1,33]
Region					
Nordamerika	291	49 (16,8)	261	39 (14,9)	1,15 [0,73;1,82]
Lateinamerika	130	5 (3,8)	131	15 (11,5)	0,31 [0,11;0,88]
Asien / Pazifik	49	7 (14,3)	37	2 (5,4)	2,92 [0,57;14,95]
Europa	528	49 (9,3)	515	37 (7,2)	1,32 [0,85;2,06]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	29 (8,7)	274	40 (14,6)	0,56 [0,34;0,93]
>7,5%	657	79 (12,0)	661	51 (7,7)	1,63 [1,13;2,37]
Gefäßerkrankungen					
Vorhergehende kongestive Herzinsuffizienz					
Ja	82	12 (14,6)	96	6 (6,3)	2,57 [0,92;7,19]
Nein	916	100 (10,9)	848	106 (12,5)	0,86 [0,64;1,15]
Psychiatrische Erkrankungen					
Alter					
<65 Jahre	614	33 (5,4)	553	22 (4,0)	1,37 [0,79;2,38]
≥65 Jahre	384	14 (3,6)	391	19 (4,9)	0,74 [0,37;1,50]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	332	11 (3,3)	274	15 (5,5)	0,59 [0,27;1,31]
>7,5%	657	35 (5,3)	661	26 (3,9)	1,37 [0,82;2,31]
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	85	5 (5,9)	72	1 (1,4)	4,44 [0,51;38,89]
≥5 - <10 Jahre	200	6 (3,0)	187	8 (4,3)	0,69 [0,24;2,03]
≥10 - <15 Jahre	267	20 (7,5)	247	12 (4,9)	1,59 [0,76;3,32]
≥15 - <20 Jahre	188	9 (4,8)	185	6 (3,2)	1,50 [0,52;4,30]
≥20 Jahre	258	7 (2,7)	253	14 (5,5)	0,48 [0,19;1,20]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Alter					
<65 Jahre	614	24 (3,9)	553	15 (2,7)	1,46 [0,76;2,81]
≥65 Jahre	384	7 (1,8)	391	15 (3,8)	0,47 [0,19;1,15]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; ZP: Zielpopulation Dargestellte Population der Studie D1680C00003: ZP: Subpopulation der Studie D1680C00003 mit Insulin und Metformin zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen					

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin, Nr. 442, A16-42, Version: 1.0, Stand: 29. September 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 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)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (1). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (2). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (3).</p> <p>Saxagliptin ist ein Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitor. Durch eine Erhöhung des Spiegels der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent-insulinotropic Polypeptid (GIP) führt es eine Steigerung der Insulinsynthese sowie eine Senkung der Glucagonkonzentration herbei. Dadurch werden die Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gesenkt (4).</p> <p>Saxagliptin ist zugelassen als:</p> <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;• orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;• 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 kontrol-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liert;</p> <ul style="list-style-type: none"> • orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; • orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; • Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (4). 	
<p>Der G-BA hatte das IQWiG bereits 2013 erstmals mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. In der Zweifachkombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In der Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, bestand kein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT Humaninsulin mit einem Sulfonylharnstoff. Für die Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, sowie für die Dreifachkombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cker nicht ausreichend kontrolliert, stellte der G-BA im Vergleich zur ZVT Humaninsulin in Kombination mit Metformin keinen Zusatznutzen fest (5). Dieser Beschluss wurde zunächst bis zum 01.10.2015 und im Verlauf noch einmal bis zum 01.07.2016 befristet. Die Befristung wurde mit fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil begründet.</p> <p>Die AkdÄ hatte in ihrer Stellungnahme in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Saxagliptin gesehen (6).</p>	
<p>Nach Ablauf der Befristung erfolgt 2016 das Verfahren der Nutzenbewertung für Saxagliptin erneut.</p> <p>Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich auf ausgewählte, durch das Verfahren vorgegebene Fragestellungen des G-BA, die auch das in seiner IQWiG-Dossierbewertung adressiert (A16-42).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 12	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte in den folgenden zugelassenen Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus Saxagliptin und Metformin: wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; • Kombination aus Saxagliptin und Sulfonylharnstoff: bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; • Kombination aus Saxagliptin und Insulin und ggf. Metformin: wenn die Behandlung mit Insulin + ggf. Metformin allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; • Kombination aus Saxagliptin und Metformin und Sulfonylharnstoff: wenn die Behandlung mit Metformin + Sulfonylharnstoff allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. <p>Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte in der in Kombination mit Glitazo-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12</p>	<p>nen keine Bewertung.</p> <p>Da die Nutzenbewertung zu Saxagliptin als Monotherapie vom G-BA mit Beschluss vom 17.04.2014 eingestellt wurde, wurde diese Indikation ebenfalls nicht bei der Bewertung berücksichtigt.</p> <p>Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten (und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählten) ZVT betrachtet:</p> <table border="1" data-bbox="353 831 1285 1225"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Saxagliptin+ Metformin</td> <td>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Saxagliptin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin</td> <td>Humaninsulin + Metformin*</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Humaninsulin + Metformin*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	A	Saxagliptin+ Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	B	Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	C	Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin	Humaninsulin + Metformin*	D	Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin*	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA															
A	Saxagliptin+ Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin															
B	Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin															
C	Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin	Humaninsulin + Metformin*															
D	Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin*															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 13	<p>Ein spezieller Auftrag des G-BA für Glipizid (in Deutschland nicht zugelassen) ist offenbar nicht erfolgt. Im Beschluss zur Erstbewertung von Saxagliptin vom 13.11.2013 hält der G-BA aber fest, dass er die Wirkstoffe Glipizid und Glimepirid für vergleichbar hält und deshalb auch Glipizid statt Glibenclamid oder Glimepirid als Sulfonylharnstoff im Rahmen der ZVT akzeptiert.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt deshalb Glipizid ebenfalls in seiner Dossierbewertung A16-42, stellt die Daten jedoch separat dar.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Hinsichtlich der ZVT verweist die AkdÄ auf ihre Stellungnahme zur Erstbewertung von Saxagliptin (6) sowie auf ihre Stellungnahme zur Bewertung von Linagliptin (7).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S.13</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 71 ff.; Modul 4B, S. 77 ff.; Modul 4C, S. 68 ff.; Modul 4D S. 53 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für alle Fragestellungen berücksichtigt der pU neben den bereits bei der ersten Bewertung eingereichten Studiendaten, anhand derer das IQWiG in der Dossierbewertung A13-01 und seinem Addendum A13-14 2013 keinen Zusatznutzen feststellen konnte, jetzt zusätzlich Auswertungen basierend auf den Daten der SAVOR-TIMI-53-Studie. Hinsichtlich der Studiendaten, die der pU bereits bei der Erstbewertung vorgelegt hat, verweist die AkdÄ auf ihre Stellungnahme aus dem Jahr 2013 (6).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SAVOR-TIMI-53-Studie</p> <p>SAVOR-TIMI 53 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IV-Studie an 788 Zentren in 26 Ländern. Diese wurde vom pU initiiert, um Auflagen der U. S. Food and Drug Administration (FDA) aus dem Jahr 2008 zu erfüllen, für neu zugelassene Antidiabetika eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos auszuschließen und ggfs. – bei Erfüllung des Kriteriums – eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen (8).</p> <p>Eingeschlossen wurden 16.492 therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 % und 12 % und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung oder mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren (9).</p> <p>Saxagliptin (5 mg/Tag; bei GFR > 50 ml/min; 2,5 mg/Tag bei GFR ≤ 50 ml/min) wurde randomisiert gegen Placebo zusätzlich zu einer „Standardtherapie“ verglichen, die sich bzgl. Antidiabetika und anderer medikamentöser (wie z. B. kardiovaskulärer) Therapien nach regionalen Standards richtete. Es nahmen 16.492 im Mittel 65-jährige Patienten teil, die im Mittel seit 10 Jahren an Diabetes Typ 2 litten. 96 % waren medikamentös vorbehandelt, 70 % mit Metformin, 41 % mit Insulin und 40 % mit Sulfonylharnstoffen. Wie oft und wie die eingesetzten Mittel kombiniert wurden, ist unklar. Die antidiabetische Grundmedikation konnte bei den Patienten über die mediane Beobachtungszeit von 2,1 Jahren angepasst oder aus anderen Gründen geändert werden. Zu-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sätzliche Antidiabetika während der Studie erhielten ca. 25 % der Patienten im Saxagliptin-Arm und ca. 31 % im Placebo-Arm.	
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Die Studiendauer von SAVOR-TIMI 53 erscheint mit durchschnittlich 2,1 Jahren zu kurz, um längerfristige Effekte zu beurteilen, insbesondere bei einer Erkrankung, bei der die meisten Betroffenen die Medikamente lebenslanglich einnehmen müssen. Ein HbA_{1c}-Wert von 6,5–12 % als Einschlusskriterium, ist aus Sicht der AkdÄ kritisch zu hinterfragen. Der Nutzen einer HbA_{1c}-Senkung unter 7,4 % (10) ist nicht belegt – zudem nicht bei durchschnittlich 65 Jahre alten Diabetespatienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Bei einem HbA_{1c} von durchschnittlich 8,0 % ließ die SAVOR-TIMI-53-Studie bei diesem Durchschnittsalter ohnehin keinen großen Nutzen einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes mehr erwarten.</p> <p>Bei 7,3 % bzw. 8,3 % der Patienten lag der HbA_{1c}-Wert zudem bereits bei Einschluss in die Studie unter 6,5 %, so dass eine weitere Senkung gar nicht indiziert war. Ebenso wenig war eine weitere Senkung bei den 17,7 % bzw. 17,5 % Patienten notwendig, die schon einen HbA_{1c} >6,5°% und < 7,0 % aufwiesen. Bei 33,9 % bzw. 32,9 % lag der HbA_{1c}</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die <u>antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung</u> der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen und konnte im Studienverlauf jederzeit angepasst werden. Darüber hinaus sollte während der Behandlungsphase Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)⁵³ soll zur Prävention von Folgeerkrankungen ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % (jedoch auch unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Therapiezielen) angestrebt werden. Dabei sollte eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 %</p>

⁵³ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu Studienbeginn zwischen 7 % und 8 %. Ausgehend von aktuell für die Regel als Standard geltenden HbA_{1c}-Zielwerten von 6,5–7,5 % (3;11;12) hätte ein relevanter Anteil der Patienten beider Gruppen zu Studienbeginn gar keiner zusätzlichen Therapie bedurft. Nach zwei Jahren lag der HbA_{1c} unter zusätzlich 5 mg Saxagliptin pro Tag im Mittel bei 7,7 % und unter Placebo bei 7,9 %. Ein ebenfalls relevanter Anteil der Patienten dürfte damit auf der anderen Seite nicht ausreichend antidiabetisch behandelt worden sein. Nach abschätzenden Analysen vom IQWiG war auch die antihypertensive Therapie in beiden Armen vor und während der Studie bei ca. 40 % der Patienten nicht ausreichend.</p> <p>Die Studien-Population der Studie SAVOR-TIMI 53 entsprach nicht der Fragestellung eines Vergleichs zu Sulfonylharnstoffen respektive Insulin als ZVT. Ex-post-Analysen zuvor nicht prädefinierter Subgruppen erlauben keine weiter führenden Schlussfolgerungen.</p>	<p>nur erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils bzw. durch Medikamente erreichbar ist, welche kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) vorweisen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.</p> <p>In der Studie sollten die HbA_{1c}-Werte und die Nüchternplasmaglukosewerte einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer etwa 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Studienbeginn, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Im Mittel lag der HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn bei 8,0 % (SD = 1,4 %). Dabei wiesen etwa 40 % der Patienten einen HbA_{1c}-Wert von $\geq 8,0$ % auf. Diese Ergebnisse deuten für einen Teil der Patienten auf einen weiteren Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie hin. Zu Studienbeginn wurden 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin. Obwohl für einen Teil der Patienten der Patienten ein Eskalationsbedarf bestand, erhielten lediglich 6,3 % der Patienten im Kontrollarm eine neu initiierte und längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulin-Dosiserhöhung um mindestens 25 %. Es geht jedoch aus dem Dossier weder hervor wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben noch ob und in welchem Umfang die Gabe von Notfallmedikationen zu diesen zusätzlichen Therapien gehörten. Da</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zum einen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zum Behandlungsende HbA1c-Werte von nur knapp unter 8 % vorwiesen und damit die HbA1c-Werte somit nur geringfügig niedriger als zu Studienbeginn waren und zum anderen die Nüchternplasmaglukosewerte in beiden Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studie leicht anstiegen, bestehen Unsicherheiten, ob in der Studie für einen Teil der Patienten trotz eines bestehenden Eskalationsbedarfs eine ausreichende antidiabetische Therapieoptimierung gewährleistet war.</p> <p>Demgegenüber könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist laut Fachinformation Saxagliptin nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Andererseits weisen die Daten auch darauf hin, dass für einen Teil der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten.</p> <p>Des Weiteren ist den vorliegenden Studienunterlagen nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der kardiovaskulären Therapie der Patienten im Studienverlauf erfolgte, da unklar ist, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, <u>adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil</u> (auch zu dem Endpunkt „Pancreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den bereits ausgeführten Gründen (siehe detaillierte Ausführungen ab Seite 110 zu der Stellungnahme von AstraZeneca) <u>kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden</u>. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als re-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>levant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden.</p> <p><u>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 56 ff.	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Nutzen</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität und der Morbidität konnte ein Nutzen von Saxagliptin gegenüber Placebo durch die Studie SAVOR-TIMI 53 nicht belegt werden. Der primäre und der sekundäre kombinierte Endpunkt trafen in beiden Therapiearmen gleich häufig auf und blieben daher durch Saxagliptin unbeeinflusst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall): 7,3 % vs. 7,2 % (Hazard Ratio [HR] 1,00; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,89–1,12; p = 0,99) • sekundärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder koronarer Revaskularisation): 12,8 % vs. 12,4 % (HR 1,02; 95 % CI 0,94–1,11; p = 0,66) <p>Auch die Einzelkomponenten der genannten Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant. Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz (3,5 % vs. 2,8 %; p = 0,007), symptomatische Hypoglykämien (8,5 % vs. 7,0 %; p < 0,001) und Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von</p>	<p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt <u>MACE</u>⁷ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt <u>„Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“</u> (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region⁵⁴ oder kardiovaskuläre Risikogruppe⁵⁵. Zudem wurden häufiger <u>symptomatische Hypoglykämien</u> im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten <u>„schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“</u>. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifi-</p>

⁵⁴ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁵⁵ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 99 ff.; Modul 4B, S. 95 ff.; Modul 4C, S. 90 ff.; Modul 4D, S. 70 ff.	Fremdhilfe (2,1 % vs. 1,7 %; $p = 0,047$) traten unter Saxagliptin signifikant häufiger auf, numerisch auch Todesfälle jeder Genese (4,9 % vs. 4,2 %). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden vom pU keine verfügbaren Daten vorgelegt.	kanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.
IQWiG Dossierbewertung, S. 56 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 99 ff.;	<p>Schaden</p> <p>Die Daten der SAVOR-TIMI-53-Studie werfen Sicherheitsfragen auf, da unter der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Fälle einer Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation und von Hypoglykämien auftraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz: 3,5 % vs. 2,8 % (HR 1,27; 95 % CI 1,07–1,51; $p = 0,007$) • Hypoglykämien: 15,3 % vs. 13,4 % ($p < 0,001$; keine CI-Angabe) • schwere Hypoglykämien: 2,1 % vs. 1,7 % ($p = 0,047$; keine CI-Angabe) 	<p>Siehe auch vorherigen Kommentar.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4B, S. 95 ff.; Modul 4C S. 90 ff.; Modul 4D, S. 70 ff.	<p>Des Weiteren war die Anzahl gesicherter Pankreatitiden zwar gering, unter Saxagliptin aber numerisch doppelt so hoch wie unter Placebo (0,2 % vs. 0,1 %).</p> <p><u>Eingeschlossene Populationen zu den Fragestellungen A bis D</u></p> <p>In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil jeweils nicht den Zielpopulationen der einzelnen Fragestellungen. Aus der SAVOR-TIMI-53-Studie selektiert und analysiert der pU deshalb jeweils aus der Saxagliptin-Gruppe und aus der Placebogruppe Patientenpopulationen, die er für Vergleiche von Saxagliptin in den oben genannten Indikationen mit den entsprechenden ZVT für geeignet hält. Die Analysen werden im Folgenden dargestellt und bewertet.</p>	<p>Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</p>
IQWiG Dossier-	<p><u>Ad A): Saxagliptin + Metformin</u></p> <p>Für Fragestellung A selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren und eine Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min aufwiesen oder, falls sie nicht > 1000 mg Metformin einnahmen, auch bei einer Kreatinin-Clearance ≥ 45 und < 50 ml/min. Hiervon selektiert der pU dann für den Saxagliptin-Arm nur die Patienten, die nach Randomisierung keinen Sulfonylharnstoff erhielten (egal welche weiteren Antidiabetika) und für den Placebo-Arm nur die Patienten, die nach Randomisierung innerhalb der ersten drei Monate einen Sulfonylharnstoff erhielten</p>	<p>Aus den ausgeführten Gründen (siehe detaillierte Ausführungen ab Seite 110 zu der Stellungnahme von AstraZeneca) kann kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung, S. 16 IQWiG Dossier- bewertung, S. 17 Dossier pU, Modul 4A, S. 89 ff.	(egal welche weiteren Antidiabetika). Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Dazu gehören insbesondere die mangelnde Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen, die sich an der deutlich unterschiedlichen Größe der gebildeten Teilpopulationen zeigt: 1299 (15,7 %) Patienten aus dem Saxagliptin-Arm und 39 Patienten (0,5 %) aus dem Placebo-Arm. Auch die ungleiche Verteilung der HbA _{1c} - und Nüchternblutglukose-Werte weist auf die Strukturungleichheit hin. Diese Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 in den beiden Behandlungsarmen ist aus Sicht der AkdÄ inakzeptabel und erlaubt keinerlei verwertbare Auswertung für Fragestellung A.	
	<p><u>Ad B): Saxagliptin + Sulfonylharnstoff</u></p> <p>Für Fragestellung B selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Von diesen schließt der pU für beide Behandlungsgruppen alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min und < 60 ml/min aus, da diese in der Studie Saxagliptin in einer Dosis erhielten (5 mg/Tag), die für Patienten mit diesem Grad der Niereninsuffizienz nicht zugelassen ist. Zusätzlich werden nach Angaben des pU Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoffen ohne Angabe der genauen Kontraindikationen und der Anzahl der Patienten ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt werden im</p>	<p>Aus den ausgeführten Gründen (siehe detaillierte Ausführungen ab Seite 110 zu der Stellungnahme von AstraZeneca) kann kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 88 ff.</p>	<p>Saxagliptin-Arm nur diejenigen Patienten, die nach Randomisierung keinen Sulfonylharnstoff erhielten (egal welche weiteren Antidiabetika), weiter betrachtet. In dem Placebo-Arm betrachtet der pU diejenigen Patienten, denen innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff (egal welche weiteren Antidiabetika) als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Dazu gehören insbesondere die mangelnde Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen, da die gebildete Teilpopulation 396 Patienten aus dem Saxagliptin-Arm (4,8 %) und 9 Patienten aus dem Placebo-Arm (0,01 %) umfasst, sowie die ungleiche Verteilung der HbA_{1c}- und Nüchternblutglukose-Werte. Diese Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus SAVOR-TIMI 53 in den beiden Behandlungsarmen ist aus Sicht der AkdÄ inakzeptabel und erlaubt keinerlei verwertbare Auswertung für Fragestellung B.</p>	
	<p><u>Ad C): Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin</u></p> <p>Für Fragestellung C selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 nur die Patienten, die ausschließlich mit Insulin und Metformin vorbehandelt waren. Von diesen schließt der pU für beide Behandlungsgruppen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 50 und < 60 ml/min aus sowie Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 45</p>	<p>Wie bereits (siehe detaillierte Ausführungen ab Seite 110 zu der Stellungnahme von AstraZeneca) ausgeführt, wurden in die SAVOR-TIMI 53-Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Auch wenn die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Vergleichsgruppen für die Patientenpopulation d) wahrscheinlich keine feh-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung,	<p>und < 50 ml/min, falls sie mehr als 1000 mg/Tag Metformin einnahmen. Dann betrachtet der pU die Patienten, die nach Randomisierung Saxagliptin erhielten und vergleicht sie mit denjenigen Patienten, die nach Randomisierung Placebo erhielten.</p> <p>Die Randomisierung soll so aus Sicht des pU aufrecht erhalten gewesen sein. In der Studie SAVOR-TIMI 53 konnte und sollte aber die anti-diabetische Therapie auch im Verlauf angepasst werden, und dies gemäß der regionalen Standards ohne Vorgaben für die gesamte Studie noch für den Saxagliptin-Arm oder Placebo-Arm. In der vom pU gebildeten, oben genannten Subgruppe der SAVOR-TIMI-53-Studie lagen die HbA_{1c}-Werte zu Beginn bei 8,3 % (Saxagliptin-Arm) bzw. bei 8,4 % (Placebo-Arm), so dass offenbar für einen Großteil in beiden Gruppen die Therapie eskaliert werden musste. Der pU macht keine Angaben darüber, mit welchen Mitteln und bei wie vielen Patienten die antidiabetische Therapie in den beiden Armen eskaliert oder auch anderweitig geändert wurde. Es ist somit letztlich unklar, wie die Patienten nach Randomisierung (außer Saxagliptin bzw. Placebo) mit Antidiabetika weiter behandelt wurden und ob die vom pU gebildete Subgruppe für den Vergleich Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin vs. Humaninsulin + Metformin verwertbar ist.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die herangezogenen Daten für die Fragestellung C nicht geeignet sind, da das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 keine adäquate Umsetzung der ZVT gewährleistet. Durch die Art der Selektion der Patienten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 ist</p>	<p>lende Strukturgleichheit aufweisen, ist jedoch nicht gewährleistet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass die Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung Patienten sind, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist und folglich ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie besteht. Jedoch ist für die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 nur im Saxagliptin-Arm eine Therapieeskalation (mittels Saxagliptin) möglich, wohingegen im Vergleichsarm keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet ist. Aus diesem Grund kann auch für diese Patientenpopulation die Studie nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen werden. Dabei ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 ff. Dossier pU, Modul 4C, S. 81 ff.	nicht sichergestellt, dass verwertbare Auswertungen für Fragestellung C möglich sind. Auch in diesem Fall ist aus Sicht der AkdÄ die Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus der SAVOR-TIMI-53-Studie in den Behandlungsarmen inakzeptabel und hätte auch grundsätzlich keine verwertbare Auswertung für Fragestellung C erlaubt.	
	<p><u>Ad D): Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</u></p> <p>Für die Fragestellung D selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Von diesen schließt er für beide Behandlungsgruppen Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten ≥ 50 und < 60 ml/min aus und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 45 und < 50 ml/min, falls sie mehr als 1000 mg/Tag Metformin einnahmen. Auch andere Patienten mit Kontraindikationen für Sulfonylharnstoffe oder Metformin schließt der pU, ohne dass die Kriterien für und die Zahl der auf diese Art ausgeschlossenen Patienten klar werden. Ähnlich wie in den Fragestellungen A und B betrachtet der pU dann in einem zweiten Schritt im Saxagliptin-Arm nur diejenigen Patienten weiter, die nach Randomisierung kein Insulin erhielten (egal welche weiteren Antidiabetika) und im Placebo-Arm nur die Patienten, die nach Randomisierung innerhalb der ersten drei Monate vom Sulfonylharnstoff auf Insulin wechselten (egal welche weiteren Antidiabetika). Auch hier geht der pU von der „Imitation einer direkten Randomisierung“ aus. In der Placebogruppe der SAVOR-TIMI-53-Studie befanden sich aber</p>	<p>Aus den ausgeführten Gründen (siehe detaillierte Ausführungen ab Seite 110 zu der Stellungnahme von AstraZeneca) kann kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 28 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4D, S. 64 ff.</p>	<p>keine Patienten, die nach der beschriebenen Selektion und nach Randomisierung in den ersten drei Monaten von einem Sulfonylharnstoff auf Insulin wechselten.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist.</p> <p>Auch in diesem Fall ist aus Sicht der AkdÄ die Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus der SAVOR-TIMI-53-Studie in den Behandlungsarmen inakzeptabel und hätte auch grundsätzlich keine verwertbare Auswertung für Fragestellung D erlaubt.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Im Vergleich zur Bewertung aus dem Jahr 2013 legt der pU für die Neubewertung nach Fristablauf als einzig neue Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Das übrige Datenmaterial weist gegenüber dem bei der ersten Bewertung vorgelegten keine relevanten Unterschiede auf.</p> <p>Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist aus oben dargestellten Gründen für einen Vergleich von Saxagliptin in den genannten Kombinationen mit der vom G-BA festgelegten ZVT nicht verwertbar. Deshalb verändert sich die Bewertung der AkdÄ von Saxagliptin gegenüber der Stellungnahme aus dem Jahr 2013 nicht (6). Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein Zusatznutzen von Saxagliptin in den oben genannten Indikationen nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des IQWiG in seiner Dossierbewertung.</p>	<p>Fazit der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>In seinen Tragenden Gründen zum Beschluss vom 01.10.2013 bewertet der G-BA bei Anlegung von Maßstäben gemäß gültiger Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard „das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin + Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden“. Ein befristeter Zusatznutzen wurde jedoch für gerechtfertigt gehalten, da „Der pharmazeutische Unternehmer...im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen [hat], 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.“ (13)</p> <p>Nach Auffassung der AkdÄ lassen die Ergebnisse der SAVOR-TIMI-53-Studie zwar deutliche Risikosignale, aber keinerlei Nutzensignale erkennen. Stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz, symptomatischer Hypoglykämien und Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe traten unter Saxagliptin signifikant häufiger auf, ohne dass auf der Nutzenseite eine positive Tendenz zu erkennen war.</p>	<p>dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den bereits ausgeführten Gründen kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE⁷ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nach-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>teile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region⁵⁶ oder kardiovaskuläre Risikogruppe⁵⁷. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.</p>

⁵⁶ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁵⁷ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an: aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT für alle vier Indikationen: A) Saxagliptin + Metformin, B) Saxagliptin + Sulfonylharnstoff, C) Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin sowie D) Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff.</p>	<p>Zusammengenommen kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin für alle Patientengruppen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt wird.</p>

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. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 980-990.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 4, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: November 2014.
4. AstraZeneca AB: Fachinformation "Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten, Onglyza® 5 mg Filmtabletten". Stand: April 2016.
5. 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 - Saxagliptin: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=86c04f05ca336d7ba4667c71c21ee8fb&fts_search_list.destHistoryId=45709&fts_search_list.selected=164ba23fe1e1b1d1&state.filename=BAnz%20AT%2012.11.2013%20B2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin; 1. Oktober 2013.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 197, A13-32, Version 1.0, 28.11.2013 (neues Anwendungsgebiet). Berlin, Stand 20. Dezember 2013.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012. Berlin, Stand: 21. Dezember 2012.
8. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Dezember 2008.
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
10. 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: 854-865.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.

12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 1. Oktober 2016.

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	14.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Onglyza®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i> Dr. Katharina Thiele Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Blutdruck als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Der Endpunkt Blutdrucksenkung wird bisher nicht als patientenrelevanter Endpunkt in Nutzenbewertungen zu Antidiabetika anerkannt. So wurde beispielsweise in der Dossierbewertung A14-02 des IQWiG zum Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin festgehalten: <i>„Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderungen, Blutdrucksenkung [...] sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar.“</i>[1]</p> <p>§ 137f Absatz 2 Satz 2 Nummer 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) entsprechend hat die Behandlung von Patienten nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors zu erfolgen.</p> <p>Zur Erfüllung dieses Auftrags wurden sog. „Strukturierte Behandlungsprogramme“ oder auch „Disease-Management-Programme (DMP)“ aufgesetzt, die eine möglichst gute und qualitätsgesicherte Behandlung chronisch Kranker in teilnehmenden Arztpraxen gewährleisten sollen. Die Ausgestaltung der Eckpunkte und regelmäßige Überarbeitung der Richtlinien infolge neuer Evidenz erfolgt durch den G-BA, ggf. unter Beauftragung des IQWiG.</p>	<p>Blutdruck- als auch HbA1c-Werte in dem gemäß Leitlinien empfohlenen Zielbereichen stellen zentrale Therapieziele der Diabetes-Therapie dar, werden jedoch als Surrogatparameter angesehen.</p> <p>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 der Blutdruck- als auch HbA1c-Werte auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirken.</p>

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemeinsames und oberstes Ziel aller Programme sind die Verringerung der mit der chronischen Erkrankung verbundenen Beschwerden, die Verhinderung ihres Fortschreitens (und damit ebenfalls die Vermeidung von Komplikationen, Folgeschäden und Begleiterkrankungen) und die Verbesserung der Lebensqualität chronisch Kranker.</p> <p>Unter den Therapiezielen der DMP Richtlinie für Typ 2 Diabetes mellitus [2] wird die „Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität“ genannt. Es ist belegt, dass eine Behandlung des Bluthochdrucks das Risiko von mikro- und makrovaskulären Folgen dieser Population reduziert [3]. Untersuchungen zeigen, dass etwa 70% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Bluthochdruck leiden und damit ein um das 7,2-fache erhöhtes Mortalitätsrisiko haben [4].</p> <p>Die Relevanz der Blutdruckeinstellung ist auch im Rahmen der Qualitätssicherung des DMPs widerspiegelt und der erreichte Blutdruck dient dort als Qualitätsziel.</p> <p>Im Rapid Report „Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus“ hat das IQWiG einen Beleg für einen Nutzen für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für den Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schlaganfall (tödlich und / oder nicht tödlich) festgestellt.[5]</p> <p>Des Weiteren bemerkt das IQWiG in seiner Dossierbewertung A16-12 zu Empagliflozin: „<i>Ein wesentlicher Parameter zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist der systolische Blutdruck.</i>“ [6]</p> <p>Auch in der Bewertung der multiregionalen kardiovaskulären Endpunktstudie SAVOR-TIMI 53 im vorliegenden Verfahren zu Saxagliptin spielt die Betrachtung des kardiovaskulären Risikofaktors „Blutdruck“ und dessen Entwicklung im Studienverlauf eine wesentliche Rolle zur Beurteilung von regionalen Versorgungsstandards und ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. [7]</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 neben der Einstellung des Blutzuckers auch die Einstellung des Blutdrucks im praktischen Fokus der Behandlung steht. Die Kontrolle des Blutdrucks hat sowohl spürbare alltägliche Relevanz für den Patienten (u.a. Erhöhung der Lebensqualität) als auch eine hohe Auswirkung auf die Prognose des Patienten in Bezug auf Komorbiditäten und kardiovaskuläre Mortalität.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus den aufgeführten Gründen ergibt sich demnach, dass der Parameter Blutdruck als patientenrelevanter Endpunkt regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren zu Antidiabetika anzuerkennen ist.</p>	

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Eignung der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG urteilt, dass die SAVOR-TIMI 53 Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist und begründet dies damit, dass durch die vorgelegte Auswertung die „Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen“ nicht gegeben ist, da sich die Patientenzahlen zwischen dem Behandlungsarm und der Vergleichsgruppe drastisch unterscheiden (z.B. Fragestellung A: 15,7 % vs. 0,9 %, Fragestellung B: 4,8% vs. 0,1%). Zudem sei durch das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewährleistet.[7]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Selektion von Patientenpopulationen post hoc im Rahmen der Nutzenbewertung von Outcome-Studien mit dem Ziel, eine für die Nutzenbewertung anerkannte Patientengruppe versus den vom G-BA für die verschiedenen Indikationen bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien darzustellen, ist nicht zielführend. Die in der SAVOR-TIMI 53 betrachtete Patientenpopulation unterscheidet sich deutlich von den in den üblichen Zulassungsstudien betrachteten Patienten. In SAVOR-TIMI 53 werden Patienten mit T2DM und hohem CV-Risiko betrachtet, die neben der anti-diabetischen auch eine anti-hypertensive Therapie benötigen. Diese umfassende Therapie sollte nach dem allgemein anerkannten Stand der medizini-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den bereits ausgeführten Gründen kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die</p>

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Erkenntnisse erfolgen und in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien patientenindividuell umgesetzt werden („Standard of Care“). Dieser SoC-Ansatz stellt somit die für diese Patienten relevante ZVT dar.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 und die zukünftiger kardiovaskulärer Endpunktstudien sollten in ihrer Gesamtheit als wichtige Hinweise und Aussagen für die Versorgungsqualität und die Behandlung von Menschen mit Typ 2 Diabetes und assoziierten (kardiovaskulären) Komorbiditäten weltweit für die Nutzenbewertung herangezogen und anerkannt werden und als Grundlage für eine Diskussion dienen, deren Ziel es sein sollte, Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bestmöglich zu versorgen.</p>	<p>Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Eine konkrete Zuordnung der Daten der SAVOR-TIMI 53 Studie zu den einzelnen Therapiesituationen ist nicht möglich, gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der nachstehenden Erwägungen in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen werden:</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</p>

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Eine konkrete Zuordnung der Daten der SAVOR-TIMI 53 Studie zu den einzelnen Therapiesituationen ist nicht möglich, gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der nachstehenden Erwägungen in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen werden:</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte-Nr. 220. Auftrag A14-07. Version 1.0. Stand 12.05.2014. Adresse: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/103/#tab/nutzenbewertung>. Aufgerufen am: 15.06.2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation). Adresse: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2466/>. Aufgerufen am: 15.06.2016.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317(7160):703-713.
4. Remonti L. R., Dias S., Leitao C.B., Kramer C.K., Klassman L.P., Welton N.J., Ades A.E., Gross J.L. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes—network meta-analysis of randomized trials. J Diabetes Complications. 2016;2016 Apr 29. pii: S1056-8727(16)30119-2. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.020.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus. Rapid Report. IQWiG-Berichte-Nr. 135. Auftrag A05-10. Version 1.1. Stand 04.04.2013. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-10_RR_Version_1-1_Blutdrucksenkung_in_den_unteren_normotonen_Bereich_bei_Diabetikern.pdf. Aufgerufen am: 14.06.2016.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte-Nr. 399. Auftrag 16-12. Version 1.0. Stand 30.05.2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf. Aufgerufen am: 14.06.2016.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im, Gesundheitswesen. Saxagliptin-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V-Ablauf Befristung. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf.

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	21.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin (Onglyza®) G-BA Verfahren 2016-07-01-D-243 IQWiG-Bericht Nr. 442, Auftrag A16-42, Version 1.0, Stand: 29.09.2016
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 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)
<p>Am 04.10.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Saxagliptin (Onglyza®) (Neubewertung nach Fristablauf).</p> <p>Onglyza® ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>Als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. <p>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none">• Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.• einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.• einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. <p>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none">• Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontrolliert.</p> <ul style="list-style-type: none"> Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (AstraZeneca 2016). <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass für keine der vier Fragestellungen (Saxagliptin plus Metformin, Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff, Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin, Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) ein Zusatznutzen vorliege (IQWiG 2016).</p> <p>Boehringer Ingelheim (nachfolgend BI genannt) nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Saxagliptin.</p> <p>1. Outcome-Studien haben eine hohe Relevanz für AMNOG-Verfahren im Diabetes-Bereich</p> <p>In Abschnitt 2.3.3 „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ (S. 18 des IQWiG-Berichts) bewertet das IQWiG nur den Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin für Patienten, die <u>kein</u> hohes kardiovaskuläres Risiko besitzen.</p> <p>Im Anschluss wird in einem „Zusätzliche Informationen: Ergebnisse aus der Studie SAVOR-TIMI 53“ genannten Abschnitt auf die Ergebnisse bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eingegangen. Es erfolgt jedoch keine Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, das IQWiG belässt es bei Aussagen zu „Vorteilen“ und „Nachteilen“.</p> <p>Der G-BA hatte seinen Beschluss zu Saxagliptin vom 01. Oktober 2013 befristet, da aus seiner Sicht „ausreichend gesicherte Daten zur kardiovas-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Saxagliptin erstmalig zum 28. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. <u>Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</u> 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. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>kulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im damaligen Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt</i>“ worden waren (G-BA 2013b). Die SAVOR-TIMI 53 Studie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko liefert Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin und ist daher von hoher Relevanz für die aktuelle Nutzenbewertung. Die Vorgehensweise des IQWiG, die Ergebnisse der SAVOR-TIMI 53 Studie nicht direkt im Abschnitt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ zu diskutieren, sondern in einem abgetrennten Abschnitt „Zusätzliche Informationen“ darzustellen, wird der Relevanz von Outcome-Studien für AMNOG-Verfahren im Diabetes-Bereich nicht gerecht. Auch den Verzicht auf eine explizite Bewertung des Zusatznutzens bei diesen Patienten hält Boehringer Ingelheim (BI) für nicht adäquat.</p>	<p>von Saxagliptin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten (SAVOR-TIMI 53), die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten der Langzeitstudie SAVOR-TIMI 53.</p> <p>Fazit der Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den ausgeführten Gründen (siehe Ausführungen ab Seite 110 zur Stellungnahme von AatraZeneca) kein Vergleich von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region⁵⁸ oder kardiovaskuläre Risikogruppe⁵⁹. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich</p>

⁵⁸ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁵⁹ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.</p> <p>Insgesamt bestehen auf Basis der vorgelegten Daten durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. <u>Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</u></p>
<p>2. Zum Zeitpunkt der Neubewertung eines Wirkstoffes gültige G-BA Beschlüsse sind der Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde zu legen</p> <p>Der pU hat für die Fragestellung „Saxagliptin plus Metformin“ zwei relevante Studien identifiziert und im Dossier dargestellt; es handelt sich um die Studien D1680C00001 (Saxagliptin plus Metformin vs. Metformin plus Glipizid)</p>	<p>a) Zweifachkombinationstherapie mit Metformin</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Ver-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und D1680C00002 (Saxagliptin plus Metformin vs. Metformin plus Glibenclamid). In seiner Nutzenbewertung schließt das IQWiG beide Studien aus methodischen Gründen aus, da sie nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Der G-BA hingegen hat diese in seinem Beschluss vom 1. Oktober 2013 als geeignet eingestuft und folglich zur Bewertung herangezogen (G-BA 2013a).</p> <p>In der aktuellen Bewertung geht das IQWiG nicht detailliert auf die klinische Evidenz, die bereits zur Erstbewertung vorgelegen hatte, ein, sondern verweist auf seine Bewertungen aus dem Jahre 2013 (Bewertung A13-01 zur Monosubstanz (IQWiG 2013a) sowie Addendum A13-14 (IQWiG 2013c) zur Bewertung A12-16 der Fixkombination mit Metformin (IQWiG 2013b)). Das IQWiG ändert seine Einschätzung 2016 nicht und führt aus:</p> <p style="text-align: center;"><i>„Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erstbewertung.“</i></p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG, die o.g. Studien weiterhin als nicht verwertbar anzusehen, ist nicht nachvollziehbar, da diese vom G-BA bereits im Zuge des ersten Bewertungsverfahrens als geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin+Metformin gegenüber der Vergleichstherapie Glimepirid+Metformin eingestuft und in der Folge auch für die Bewertung herangezogen worden sind (G-BA 2013a).</p>	<p>gleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Patienten, die Saxagliptin in Kombination mit Metformin erhalten haben, wurden zwar in der Studie SAVOR-TIMI 53 untersucht, jedoch können keine Aussagen spezifisch für die vorliegende Patientengruppe aus der Studie abgeleitet werden. Aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung der Studie werden die Ergebnisse jedoch in ihrer Gesamtheit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Saxagliptin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % lagen. Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimepirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Saxagliptin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien nicht abschließend geklärt werden, ob diese nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Demgegenüber stehen nun die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer Größe, Dauer und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin relevant. Aus den Ergebnissen der Studie geht hervor, dass für den primären Endpunkt „MACE“ zwar keine Vor- oder Nachteile von Saxagliptin bestehen, sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) zeigen. Zudem werden die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für den Endpunkt „bestätigter, nicht schwere Hypoglykämien“ nicht gestützt.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in der 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 72	<p>Systolischer Blutdruck zu Baseline in der SAVOR-TIMI 53 Studie</p> <p>Im Kapitel „Beschreibung der Studie SAVOR-TIMI 53“ kritisiert das IQWiG die antihypertensive Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patienten:</p> <p><i>„Es wird deutlich, dass etwa 40 % aller Patienten zu Studienbeginn bereits einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg aufwiesen und damit außerhalb des empfohlenen Blutdruck-Zielkorridor entsprechend der nationalen VersorgungsLeitlinie der BÄK lagen. Diese Situation verbessert sich auch nicht wesentlich im weiteren Studienverlauf (...). Für einen relevanten Anteil der Patienten bestand also zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf die Notwendigkeit einer Einleitung bzw. Eskalation einer antihypertensiven Therapie.“</i></p> <p>Die Studie SAVOR-TIMI 53 wurde an 790 Zentren in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Australien und Südafrika durchgeführt. Die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten sollte gemäß regionaler Standards erfolgen.</p>	<p>In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen und konnte im Studienverlauf jederzeit angepasst werden. Darüber hinaus sollte während der Behandlungsphase Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)⁶⁰ soll zur Prävention von Folgeerkrankungen ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % (jedoch auch unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Therapiezielen) angestrebt werden. Dabei sollte eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % nur erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils bzw. durch Medikamente erreichbar ist, welche kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) vorweisen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.</p> <p>In der Studie sollten die HbA1c-Werte und die Nüchternplasmaglukosewerte einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer etwa 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Studienbeginn, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Im Mittel lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei 8,0 % (SD = 1,4 %). Dabei wiesen etwa 40 % der Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 8,0$ % auf. Diese Ergebnisse deuten für einen Teil der Patienten auf einen weiteren</p>

⁶⁰ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die gültigen nationalen und internationalen Leitlinien geben zum einen unterschiedliche Zielwerte vor (systolisch 130-150 mmHg, diastolisch 80-90 mmHg) (James, Oparil et al. 2014). Zum anderen werden auch innerhalb dieser Leitlinien patientenindividuelle Empfehlungen zum Zielwert des systolischen Blutdrucks gegeben. Die American Medical Association gibt für ältere Patienten ab 60 Jahre beispielsweise einen Blutdruckzielwert von 150/90 mmHg an (James, Oparil et al. 2014). In den ESH/ESC Leitlinien zum Management der arteriellen Hypertonie (internationale wie auch deutsche Version) heißt es (Mancia 2013)</p> <p><i>„Bei älteren hypertensiven Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg wird mit hoher Evidenz die Reduktion des systolischen Blutdrucks auf Werte zwischen 150 und 140 mmHg empfohlen.“</i></p> <p><i>„Bei gebrechlichen älteren Patienten wird empfohlen, die Entscheidung über die antihypertensive Therapie dem behandelnden Arzt zu überlassen, basierend auf der Überwachung der klinischen Behandlungseffekte.“</i></p> <p><i>„Bei älteren Patienten nach Schlaganfall oder TIA können etwas höhere systolische Blutdruckwerte als Grundlage zur Intervention und als Zielblutdruck erwogen werden“ (DGK; DHL 2013)</i></p> <p>Es ist also gemäß den oben zitierten Leitlinien zumindest fraglich, ob tatsächlich – wie vom IQWiG in seinem Bericht ausgeführt – für einen relevanten Anteil der Patienten die Notwendigkeit einer Einleitung bzw. Eskalation einer antihypertensiven Therapie be-</p>	<p>Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie hin. Zu Studienbeginn wurden 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin. Obwohl für einen Teil der Patienten der Patienten ein Eskalationsbedarf bestand, erhielten lediglich 6,3 % der Patienten im Kontrollarm eine neu initiierte und längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulin-Dosiserhöhung um mindestens 25 %. Es geht jedoch aus dem Dossier weder hervor wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben noch ob und in welchem Umfang die Gabe von Notfallmedikationen zu diesen zusätzlichen Therapien gehörten. Da zum einen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zum Behandlungsende HbA1c-Werte von nur knapp unter 8 % vorwiesen und damit die HbA1c-Werte somit nur geringfügig niedriger als zu Studienbeginn waren und zum anderen die Nüchternplasmaglukosewerte in beiden Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studie leicht anstiegen, bestehen Unsicherheiten, ob in der Studie für einen Teil der Patienten trotz eines bestehenden Eskalationsbedarfs eine ausreichende antidiabetische Therapieoptimierung gewährleistet war.</p> <p>Demgegenüber könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist laut Fachinformation Saxagliptin nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Andererseits weisen die Daten auch darauf hin, dass für einen Teil der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stand.	<p>Des weiteren ist den vorliegenden Studienunterlagen nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung der kardiovaskulären Therapie der Patienten im Studienverlauf erfolgte, da unklar ist, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</p>

Literaturverzeichnis

AstraZeneca (2016). Fachinformation Onglyza® 2,5 mg und 5 mg (Saxagliptin) Filmtabletten. April 2016.

DGK; DHL (2013). "ESC Pocket Guidelines: Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie." Verfügbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf.

G-BA (2013a). "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."

G-BA (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."

IQWiG (2013a). Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

IQWiG (2013b). Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

IQWiG (2013c). Saxagliptin/Metformin (Addendum) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

IQWiG (2016). Saxagliptin (Ablauf Befristung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

James, P. A., et al. (2014). "2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)." *JAMA* **311**(5): 507-520.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., et al., (2013). "ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension." *Journal of Hypertension* **31**: 76.

5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	24.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin (Onglyza®) G-BA Verfahren 2016-07-01-D-243 IQWiG-Berichte – Nr. 442, Auftrag A16-42, Version 1.0, Stand: 29.09.2016
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.10.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Saxagliptin (Onglyza®).</p> <p>Das IQWiG gibt auf S. 6 seines Berichts zu Saxagliptin an, dass die Auswertungen der neu vorgelegten Studie SAVOR-TIMI 53 nicht für die einzelnen Fragestellungen des Dossiers geeignet sind, da unter anderem die Patienten aufgrund unterschiedlicher Vorbehandlungen nicht der Zielpopulation der Fragestellungen entspricht. Dennoch gibt das IQWiG an, die Studie aufgrund ihrer großen Bedeutung für den Indikationsbereich auszuwerten (IQWiG 2016).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Insulin lispro (Humalog®) und dem Humaninsulin Huminsulin® nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Saxagliptin (Onglyza®).</p> <p>Am 30.06.2016 hat AstraZeneca das zweite Dossier für Saxagliptin zur frühen Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht. Grundlage der erneuten Nutzenbewertung sind insbesondere Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53. In dieser Studie wurden die kardiovaskuläre Sicherheit sowie die Wirksamkeit von Saxagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht.</p> <p>Die Studie wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG aus überwiegend formalen und methodischen Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Diese multinational angelegte und wissenschaftlich anerkannte Studie belegt, dass die Häufigkeit kardiovaskulä-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offe-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rer Endpunkte durch eine Behandlung mit dem Wirkstoff Saxagliptin nicht ansteigt (Scirica et al. 2013). Allerdings wurden in vorherigen Beschlüssen kardiovaskuläre Ereignisse vom G-BA als patientenrelevante Endpunkte bewertet (vgl. z.B. G-BA 2016). Daher wäre es aus Sicht von Lilly Deutschland angezeigt die Studie SAVOR-TIMI 53 bei der Bewertung des Zusatznutzens des DPP-4-Inhibitors zu berücksichtigen.</p>	<p>nen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den ausgeführten Gründen (siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von AstraZeneca ab Seite 110) kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region⁶¹ oder kardiovaskuläre Risikogruppe⁶². Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien</p>

⁶¹ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁶² Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem wird die Operationalisierung des Endpunkts „schwere Hypoglykämien“ vom IQWiG kritisiert. Diese werden von dem pharmazeuti-</p>	<p>mien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; $p < 0,001$). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.</p> <p>Insgesamt bestehen auf Basis der vorgelegten Daten durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. <u>Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</u></p> <p>Der Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ wurde definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glukose-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Unternehmen als symptomatische Hypoglykämien, bei denen die Patienten auf externe Hilfe angewiesen sind, definiert. Laut IQWiG ist jedoch „Fremdhilfe allein (...) jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre“ (IQWiG 2016, S. 83). In Fachkreisen sowie der entsprechenden Nationalen Versorgungsleitlinie werden schwere Hypoglykämien als Hypoglykämien definiert, bei denen Patienten auf Fremdhilfe angewiesen sind (BÄK et al. 2013). Insofern werden Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorgelegt, die es zu berücksichtigen gilt.</p>	<p>Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien.</p> <p>Die Ergebnisse der Endpunkte „Schwere Hypoglykämien“ und „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“ sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

BÄK, KBV und AWMF 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 4. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf, abgerufen am: 19.10.2016

IQWiG (2016) Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), IQWiG Berichte – Nr. 442. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf, abgerufen am: 19.10.2016

G-BA (2016) 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 – Empagliflozin, verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, abgerufen am: 19.10.2016

Scirica, B.M.; Bhatt, D.L.; Braunwald, E. (2013) Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, NEJM; 369(14):1317-1326

5.6 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 24.10.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Saxagliptin / Onglyza® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Präambel:

Am 04.10.2016 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 442) zur Dossierbewertung von Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) veröffentlicht.

Die Novartis Pharma vertreibt ein Produkt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II und nimmt daher gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

Veränderung des Körpergewichts als patienten-relevanter Endpunkt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Körpergewicht als patienten-relevanter Endpunkt</p> <p>Auf Seite 33 des Bewertungsberichtes klassifiziert das IQWiG die Veränderung des Körpergewichts als Surrogatendpunkt.</p> <p>Nachweislich ist ein hohes Körpergewicht mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden (1-7). Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann in Abhängigkeit von der gewählten antidiabetischen Therapie mit einer Gewichtszunahme einhergehen (8, 9). Die Nationale Versorgungsleitlinie verweist darauf, dass im Rahmen einer antidiabetischen Therapie eine ausgeprägte Gewichtszunahme vermieden werden sollte (10).</p> <p>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 (11).</p> <p>Die Vermeidung einer Gewichtszunahme an sich ist als relevant für die behandelten Patienten zu betrachten und als klinischer Endpunkt zu betrachten.</p>	<p>Körpergewicht wird als Surrogatparameter angesehen. 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *NEnglJMed*. 2008;359(20):2105-20.
2. 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;373(9669):1083-96.
3. 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. *NEnglJMed*. 2010;363(23):2211-9.
4. 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;366(9497):1640-9.
5. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA*. 1993;270(23):2823-8.
6. 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;41(5):e418-e26.
7. 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;52(1):65-73.
8. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006;55(5 Suppl 1):S20-S7.
9. Del Prato S, LaSalle J, Matthaer S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *IntJClinPract*. 2010;64(3):295-304.
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie, Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung 2014 [23.10.2016]. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM_2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf.
11. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *JClinPsychiatry*. 1999;60 Suppl 21:5-9.

5.7 Stellungnahme der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	24.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin (Onglyza®), Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®), Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</i>

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur erneuten Nutzenbewertung (veröffentlicht am 4. Oktober 2016) gemäß 35a SGB V der blutzuckersenkenden oralen Medikamente Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin durch das IQWiG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DPP-4-Hemmer gehören in der Versorgungslandschaft von Deutschland zum neuen medizinischen Standard bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ca. zwei Drittel von Neuverordnungen zur Initiierung einer Kombinationsbehandlung mit Metformin betreffen DPP-4-Hemmer und haben die Sulfonylharnstoffe abgelöst. Das heißt, der Verordnungsalltag setzt DPP-4-Hemmer in aller Regel zusätzlich zu Metformin ein und nicht mehr Sulfonylharnstoffe. Dies liegt wesentlich darin begründet, dass DPP-4-Hemmer auf Grund ihres speziellen Wirkmechanismus im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen nicht zu einer Gewichtszunahme führen und insbesondere auch keine Hypoglykämien verursachen. Daher ist es aus Sicht der DDG verwunderlich, dass Sulfonylharnstoffe immer noch als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ vom GBA festgelegt werden.</p>	
<p>Mit den GBA-Beschlüssen vom 2.5.2013 und 1.10.2013 haben Saxagliptin und Sitagliptin in der Kombinationsbehandlung mit Metformin einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ beschieden bekommen, Sitagliptin entsprechend auch für den Einsatz in der Monotherapie. Diese Beschlüsse wurden befristet und am 19. Februar 2015 mit den „tragenden Gründen“ verlängert, da „...Studien zur Erhebung von Langzeit-Daten laufen, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die relevanten Patientengruppen klären könnten.“</p>	
<p>Bei der nun erneuten Bewertung der Dossiers der pharmazeutische Unternehmer (pU) für Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin sowie Si-</p>	

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tagliptin und Sitagliptin/Metformin durch das IQWiG kommt dieses am 4.10.2016 zu der Nutzenbewertung (A16-42 bis 45) gemäß §35a SGB V, dass:</p> <ul style="list-style-type: none">• Saxagliptin in allen Fragestellungen und Patientengruppen keinen Zusatznutzen im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) habe.• Sitagliptin habe einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kombinationsbehandlung mit Metformin, dessen Ausmaß „nicht quantifizierbar“ sei, aber „maximal beträchtlich“ wäre.• Beim Vergleich einer Metformintherapie in Kombination mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid und dem „Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung“ kommt das IQWiG sogar zur Bewertung, dass für Sitagliptin ein „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ bei Männern vorläge. Bei Frauen läge ein Zusatznutzen in dieser Kombination vor, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich“ sei.	
<p>Der DDG erscheint es verwunderlich und medizinisch nicht plausibel, warum bei jetzt zusätzlich vorliegenden Daten und längerer Beobachtung das IQWiG bei Saxagliptin zu einer schlechteren Bewertung kommt als zuvor und bei Sitagliptin immer nur von einem „Anhaltspunkt“ gesprochen wird und der Zusatznutzen „nicht quantifizierbar“ sei. Aus Sicht der DDG liefert das IQWiG daher mit diesen Nutzenbewertungen keine verwertbare Entscheidungsgrundlage für den GBA.</p>	<p><u>a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin</u></p> <p>Für Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie bestehend aus Saxagliptin plus Metformin behandelt werden, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie die Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Patienten, die Saxagliptin in Kombination mit Metformin erhalten haben, wurden zwar in der Studie SAVOR-TIMI 53 untersucht, jedoch können keine Aussagen spezifisch für die vorliegende Patientengruppe aus der Studie abgeleitet werden. Aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung der Studie werden die Ergebnisse jedoch in ihrer Gesamtheit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p><u>Studienergebnisse/Fazit</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Saxagliptin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % lagen. Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimepirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Saxagliptin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien nicht abschließend geklärt werden, ob diese nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.</p> <p>Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befris-</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tet. Demgegenüber stehen nun die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer Größe, Dauer und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin relevant. Aus den Ergebnissen der Studie geht hervor, dass für den primären Endpunkt „MACE“⁷ zwar keine Vor- oder Nachteile von Saxagliptin bestehen, sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) zeigen. Zudem werden die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für den Endpunkt „bestätigter, nicht schwere Hypoglykämien“ nicht gestützt.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in der 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.
Zudem erscheint es medizinisch-pathophysiologisch in keiner Weise plausibel, dass es einen Unterschied des Zusatznutzens bei den Geschlechtern geben soll, der interessanterweise bei Frauen wieder nicht quantifizierbar sei. Dies sind aber nur biometrische Ungereimtheiten, die die DDG bei medizinischer Betrachtung irritieren.	Dieser Aspekt betrifft nicht die konkrete Nutzenbewertung von Saxagliptin.
Interessant ist, wie das IQWiG die beiden großen und klinisch sehr wichtigen kardiovaskulären Sicherheitsstudien, d.h. SAVOR und TECOS (1,2), verwendet, da genau diese ja die Daten zur Sicherheit der DPP-4-Hemmer liefern; Daten die weiterhin für die zVT Sulfonylharnstoffe fehlen!	Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl ^{63,64} . Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt ⁶⁵ . Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen.

⁶³ 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.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ 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.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für beide Studien wird argumentiert, dass die Studien:</p> <ol style="list-style-type: none">1. keine Information in Bezug auf die zVT liefern würde,2. es wird die blutzuckersenkende Eskalationsbedürftigkeit und –qualität in der Plazebogruppe mit Standardtherapie hinterfragt,3. bei SAVOR wird auf eine angebliche erhöhte Hypoglykämie- und Hospitalisierungsrate eingegangen und4. bei TECOS würden Patienten mit Metformin außerhalb der Zulassung behandelt werden.	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p> <p>In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen und konnte im Studienverlauf jederzeit angepasst werden. Darüber hinaus sollte während der Behandlungsphase Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)⁶⁶ soll zur Prävention von Folgeerkrankungen ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % (jedoch auch unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Therapiezielen) angestrebt werden. Dabei sollte eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % nur erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils bzw. durch Medikamente erreichbar ist, welche kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) vorweisen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.</p> <p>In der Studie sollten die HbA1c-Werte und die Nüchternplasmaglukosewerte einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer etwa 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Studienbeginn, nach 1 Jahr,</p>

⁶⁶ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Im Mittel lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei 8,0 % (SD = 1,4 %). Dabei wiesen etwa 40 % der Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 8,0$ % auf. Diese Ergebnisse deuten für einen Teil der Patienten auf einen weiteren Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie hin. Zu Studienbeginn wurden 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin. Obwohl für einen Teil der Patienten der Patienten ein Eskalationsbedarf bestand, erhielten lediglich 6,3 % der Patienten im Kontrollarm eine neu initiierte und längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulin-Dosiserhöhung um mindestens 25 %. Es geht jedoch aus dem Dossier weder hervor wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben noch ob und in welchem Umfang die Gabe von Notfallmedikationen zu diesen zusätzlichen Therapien gehörten. Da zum einen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zum Behandlungsende HbA1c-Werte von nur knapp unter 8 % vorwiesen und damit die HbA1c-Werte somit nur geringfügig niedriger als zu Studienbeginn waren und zum anderen die Nüchternplasmaglukosewerte in beiden Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studie leicht anstiegen, bestehen Unsicherheiten, ob in der Studie für einen Teil der Patienten trotz eines bestehenden Eskalationsbedarfs eine ausreichende antidiabetische Therapieoptimierung gewährleistet war.</p> <p>Demgegenüber könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist laut Fachinformation Saxagliptin nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Andererseits weisen die Daten auch darauf hin, dass für einen Teil der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten.</p> <p>Des Weiteren ist den vorliegenden Studienunterlagen nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung der kardiovaskulären Therapie der Patienten im Studienverlauf erfolgte, da unklar ist, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.</p> <p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den ausgeführten Gründen (siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von AstraZeneca ab Seite 110) kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Die Studie war bzgl. der Fallzahl und dem Design sowohl für den <u>Nachweis der Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo als auch für den Nachweis der Überlegenheit bezüglich des primären kombinierten Endpunkts</u> („kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ oder „nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)“) ausgelegt. Bei Erreichen der Nichtunterlegenheit sollte zudem die Überlegenheit von Saxagliptin für diesen Endpunkt gezeigt werden.</p> <p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region⁶⁷ oder kardiovaskuläre Risikogruppe⁶⁸. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.</p> <p>Insgesamt bestehen auf Basis der vorgelegten Daten durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. <u>Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis</u></p>

⁶⁷ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁶⁸ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</u>
Leider wird nicht erwähnt und hervorgehoben, dass auf Grund des Designs einer kardiovaskulären Sicherheitsstudie, gerade die vom GBA geforderten Daten zur Sicherheit belegt wird; dies beinhaltet auch die möglichen Interaktionen mit Begleitmedikamenten und andere Nebenwirkungen. Für beide Substanzen gilt, dass sie nun kontrolliert und belegt sicher sind; diese Belege gibt es in vergleichbarer Weise hingegen nicht für die zVT.	Siehe vorherige Kommentare.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Im Folgenden wird auf die oben aufgeführten vier Punkte Bezug genommen:</p> <p>Ad 1) Der pU von Saxagliptin hat versucht in dem Daten-Pool von SAVOR Vergleiche zu den zVTs vorzunehmen und u.a. hochgradige positive Effekte für kardiovaskuläre Komplikationen und Sterblichkeit beschrieben. Diese sehr interessanten und zumindest bedenkenswerten und zumindest potentiell Hypothesen-bildenden Analysen wurden vom IQWiG auf Grund potentieller biometrischer Verzerrungen nicht anerkannt. Diese Meinung kann man biometrisch nachvollziehen, weshalb der pU von Sitagliptin diese Analysen in TECOS nicht durchgeführt hat. Das IQWiG kritisiert hingegen aber bei TECOS, dass keine entsprechenden Vergleiche vorgenommen worden sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>In die Studie <u>SAVOR-TIMI 53</u> wurden 16.492 Patienten ab 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis < 12 % zu Studienbeginn und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung⁶⁹ und / oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren⁷⁰ eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten konnten therapienaiv oder bereits mit Antidiabetika vorbehandelt sein. Ausgeschlossen waren jedoch Patienten, die mit einer Inkretin-basierten Therapie wie DPP-4-Inhibitoren und / oder GLP-1-Mimetika vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 8280 Patienten auf den Saxagliptin-Arm und 8212 Patienten auf den Kontrollarm randomisiert.</p>

⁶⁹ Ischämische Herzerkrankung und / oder periphere Gefäßerkrankung und / oder ischämischer Schlaganfall.

⁷⁰ Die Patienten mussten mindestens ein Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) aufweisen und mindestens einen der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen: (a) Dyslipidämie: LDL-C > 130 mg/dl (3,36 mmol/l) und HDL-C < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,30 mmol/l) bei Frauen, (b) Bluthochdruck: Blutdruck > 140/90 mmHg oder > 130/80 mmHg (unter blutdrucksenkender Medikation), (c) aktiver Raucher.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die DDG fordert deshalb, dass das IQWiG eine verbindliche Methodik zur Interpretation und den Umgang mit kardiovaskulären Sicherheitsstudien in der Diabetologie entwickelt und zur Diskussion stellt.</i></p>	<p>Da in die Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen wurden, sind in der Gesamtpopulation der Studie Patienten mit unterschiedlichen Diabetesstadien und Vergleichstherapien entsprechend der Vorgaben des GBA enthalten. Um diesen Vorgaben zur Einteilung dieser Patientenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu entsprechen, wählt der pharmazeutische Unternehmer post hoc Patienten aus den beiden Behandlungsarmen aus. Dabei selektiert der Unternehmer für die jeweilige Patientenpopulation ausschließlich die Patienten, die die entsprechend vorgegebene Vorbehandlung unter Berücksichtigung des Kreatinin-Clearance-Wertes erhalten haben und schließt jedoch im Saxagliptin-Arm nachfolgend diejenigen Patienten aus, die in ihrer „Standardbehandlung“ die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben. Dadurch bleibt die Randomisierung nicht erhalten und die Strukturgleichheit zwischen den gebildeten Vergleichsgruppen wird aufgehoben und / oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht gegeben⁷¹. Insbesondere die fehlende Strukturgleichheit wird auch durch unterschiedliche Patientenzahlen in den jeweiligen Vergleichsgruppen deutlich. Aus den ausgeführten Gründen sind die vorgelegten Ergebnisse als hochverzerrt und nicht interpretierbar anzusehen.</p>

⁷¹ Die detaillierte Beschreibung sowie die Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers befindet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung A16-42 des IQWiG vom 29. September 2016.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Da die Aufteilung der Patienten der Studie SAVOR-TIMI 53 in die verschiedenen Patientengruppen aus den genannten Gründen keine validen Aussagen erlaubt, beziehen sich sowohl die nachfolgende Studienbeschreibung als auch die dargestellten Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der Studie.
	Ad 2) Die Plazebogruppe in Sicherheitsstudien bildet die Verordnungswirklichkeit ab, da die Studienärzte im Plazebo-Arm die Therapie mit etablierten Standardmedikamenten so eskalieren sollen, wie sie normalerweise im klinischen Alltag vorgehen würden. Das Argument des IQWiG, dass im Plazebo-Arm nicht adäquat eskaliert wurde, da der HbA1c-Wert sich nicht deutlich senken würde und daher sogar die Indikation für eine Eskalationstherapie hinterfragt wird, ist nicht haltbar. Die Daten spiegeln die Verordnungswirklichkeit wider. Die Studien zeigen kontrolliert, dass die Wirklichkeit der Versorgung so ist, dass mit dem vorhanden Instrumentarium, was potentiell Hypoglykämien verursacht, auf Grund von eventuellen Ängsten und berechtigten Sorgen der Behandler und Patienten vor dieser Nebenwirkung, nicht eskaliert wird. Dies ist aber möglich durch die Therapie mit einem DPP-4-Hemmer! Ferner bedeutet ein stabiler HbA1c-Wert im Verlauf in der Plazebogruppe nicht, dass	In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen und konnte im Studienverlauf jederzeit angepasst werden. Darüber hinaus sollte während der Behandlungsphase Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) ⁷² soll zur Prävention von Folgeerkrankungen ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % (jedoch auch unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Therapiezielen) angestrebt werden. Dabei sollte eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % nur erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils bzw. durch Medikamente erreichbar ist, welche kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) vorweisen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.

⁷² Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht gut behandelt worden ist, denn der natürliche Verlauf der Erkrankung zeigt immer einen Anstieg des HbA1c im Lauf der Zeit (z.B. belegt in UKPDS und ADOPT) (3,4). Auf Grund der Progression der Erkrankung würde man erwarten, dass bei ausbleibender Therapieeskalation der HbA1c nicht stabil bleibt, sondern deutlich ansteigt! Dies ist im Plazebo-Arm nicht zu beobachten, so dass dies als Effekt einer Eskalation der Therapie interpretiert werden muss. Daher sollten diese Studien und ihr Design durch das IQWiG nicht medizinisch falsch und verzerrt bewertet werden.</p>	<p>In der Studie sollten die HbA1c-Werte und die Nüchternplasmaglukosewerte einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer etwa 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Studienbeginn, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Im Mittel lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei 8,0 % (SD = 1,4 %). Dabei wiesen etwa 40 % der Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 8,0$ % auf. Diese Ergebnisse deuten für einen Teil der Patienten auf einen weiteren Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie hin. Zu Studienbeginn wurden 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin. Obwohl für einen Teil der Patienten der Patienten ein Eskalationsbedarf bestand, erhielten lediglich 6,3 % der Patienten im Kontrollarm eine neu initiierte und längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulindosiserhöhung um mindestens 25 %. Es geht jedoch aus dem Dossier weder hervor wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben noch ob und in welchem Umfang die Gabe von Notfallmedikationen zu diesen zusätzlichen Therapien gehörten. Da zum einen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zum Behandlungsende HbA1c-Werte von nur knapp unter 8 % vorwiesen und damit die HbA1c-Werte somit nur geringfügig niedriger als zu Studienbeginn waren und zum anderen die Nüchternplasmaglukosewerte in beiden Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studie leicht anstiegen, bestehen Unsicherheiten, ob in der Studie für einen Teil der Patienten trotz eines bestehenden Eskalationsbedarfs eine ausreichende antidiabetische Therapieoptimierung gewährleis-</p>

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>tet war. Demgegenüber könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist laut Fachinformation Saxagliptin nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Andererseits weisen die Daten auch darauf hin, dass für einen Teil der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten.</p> <p>Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die</p>

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.
	<p>Ad 3) Das Letztere gilt auch für die lang anhaltende Diskussion über Hypoglykämien, die jedoch auf Grund des Wirkmechanismus der DPP-4-Hemmer durch diese nicht direkt verursacht werden. Mögliche Beobachtungen zur Häufung von Hypoglykämien im mit DPP-4 Hemmern behandelten Arm sind dann wahrscheinlich auf Ko-Medikationen (vor allem mit Sulfonylharnstoffen) oder statistischen Verzerrungen zurückzuführen (5).</p>	<p><i>Zum Endpunkt „Symptomatische Hypoglykämien“</i> Als Ereignisse des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ musste laut des pharmazeutischen Unternehmers sowohl ein Glukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vorliegen und konnten über den gesamten Studienverlauf gemeldet werden. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind auch ohne Vorliegen engmaschiger HbA1c- und Plasmaglukose-Messungen interpretierbar, da in den Studienarmen keine unterschiedlichen Therapiestrategien zur Erreichung eines vordefinierten Therapieziels verfolgt wurden.</p> <p>Insgesamt traten bei 703 Patienten (8,5 %) im Saxagliptin-Arm und bei 578 Patienten (7,0 %) im Kontrollarm symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Effekt ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Daraus ergibt sich ein Nachteil von Saxagliptin verglichen zur Kontrollgruppe bezüglich des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Auswertungen des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ vorgelegt. Diese Daten sollten zeigen, dass das vermehrte Auftreten der symptomatischen Hypoglykämien im</p>

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Saxagliptin-Arm nicht auf den Wirkstoff Saxagliptin, sondern vielmehr auf eine zusätzliche Behandlung mit insbesondere Sulfonylharnstoffen zurückzuführen ist. Die Bewertung⁷³ dieser Daten zeigt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen jedoch nicht verwertbar für die Beantwortung dieser Fragestellung sind.</p> <p>Zum einen gibt es Überlappungen zwischen den vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Subgruppen und es lassen sich aus diesen Angaben auch keine vollständig disjunkten Gruppen bilden, da beispielsweise in den beiden Subgruppen „jegliche SU“ und „jegliche TZD“ Patienten enthalten sind, die mit einem Sulfonylharnstoff (SU) und einem Thiazolidindion (TZD) vorbehandelt wurden. Darüber hinaus wird der Subgruppe „jegliche SU“ keine Auswertung einer Subgruppe „keine SU-Begleitmedikation“ gegenübergestellt. Da diese Subgruppe auch nachfolgend nicht berechnet werden kann, jedoch ein Vergleich dieser Gruppen notwendig gewesen wäre, kann kein Rückschluss des möglichen Behandlungseffekts der Sulfonylharnstoffe auf den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“ gezogen werden.</p> <p>Zum anderen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppen unvollständig, da sowohl die in den Analysen aufgeführten Patientenzahlen als auch die Anzahl der erfassten</p>

⁷³ Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie Addendum A16-71 des IQWiG zu den Aufträgen A16-42 und A16-43 vom 16. November 2016.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Beobachtung und Validität einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz bei SAVOR wird international sehr diskutiert. Hierbei kann es sein, dass sie klinisch relevant ist, dann gilt sie für einen sehr kleinen Teil von Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz bzw hohen BNP-Werten (6,7). Die medizinische Plausibilität kann hingegen auch dadurch hinterfragt werden, dass die BNP-Werte, die ein valider und sensibler Biomarker für eine Herzinsuffizienz sind, im Verlauf über die zwei Jahre überhaupt keinen Unterschied zwischen Plazebo und Saxagliptin zeigen und zwar sowohl in dem Kollektiv mit wie auch ohne vorbestehende Herzinsuffizienz (7). Am Ende ist auch die Möglichkeit eines biometrischen Zufalls nicht zu vernachlässigen, da bei den multiplen Analysen der Subgruppen fälschlicherweise ein zu hoher P-Wert für Signifikanz gewählt wurde.</p>	<p>symptomatischen Hypoglykämien nicht den Daten des Dossiers entsprechen. Darüber hinaus sind die genauen Patientenzahlen in der Analyse sowie auch die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse in beiden Behandlungsarmen unklar, da wie bereits beschrieben, die analysierten Gruppen nicht disjunkt sind.</p> <p><i>zum Endpunkt "Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz"</i></p> <p>In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden 3,5 % der Patienten im Saxagliptin-Arm und 2,8 % der Patienten im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007).</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen für die Patientenpopulation a) aus dem Erstbeschluss</p>

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.
	Ad 4) Bei TECOS gab es keine Signale für Hypoglykämien oder Herzinsuffizienz. Hier wurde vom IQWiG jedoch angemerkt, dass Patienten Metformin außerhalb der Zulassung erhalten hätten. Es ist zwar völlig unklar, wie dieser Punkt zu einer Änderung der Bewertung führen soll, aber auch in Deutschland ist Metformin nun bei einer eingeschränkten eGFR von 45-≤ 60 ml/L möglich. Hier wird nur eine maximale Dosis von 1000 mg zugelassen; dies basiert aber auf pharmakokinetischen Daten, so dass von einer vergleichbaren Blutzucker-Senkung auszugehen ist (Stellungnahme der DDG) (8,9).	Die Studie TECOS ist nicht Teil der Nutzenbewertung von Saxagliptin.
	Anmerkung: Am Ende möchten wir noch ein paar Anmerkungen zu den Bewertungen von Sitagliptin in Bezug auf die Monotherapie, Kombination	Dieser Aspekt betrifft nicht die Nutzenbewertung von Saxagliptin.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Metformin und Insulin ergänzen:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zusätzlich vorgelegten Daten zur Monotherapie liefern aus Sicht der DDG durchaus weitere Daten den geringen Zusatznutzen zumindest beizubehalten.</p>	
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Kombinationsbehandlung mit Metformin sehen wir durch die Analysen, die im Dossier des pU überzeugend dargelegt worden sind, die Kriterien für einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen gegeben; denn immerhin ist das Risiko für Gesamt-Sterblichkeit im Vergleich zur zVT deutlich niedriger (9,10).</p>	
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DDG bewertet die Kombinationsbehandlung mit Insulin klinisch als sehr positiv; die Studie P260 zeigt, dass mit weniger Insulin, weniger Hypoglykämien sogar eine stärkere HbA1c-Absenkung zu erreichen ist (11). Die medizinischen Ausführungen des IQWiG zur Durchführung einer Insulintherapie und ihrer Eskalation hält die DDG für nicht angemessen und inhaltlich falsch. Die Eskalation des Basal-Insulins bei einer Kombinationsbehandlung mit Metformin bzw. oralen Antidiabetika ist der Standard zur Insulintherapie bei</p>	<p>Dieser Aspekt betrifft nicht die Nutzenbewertung von Saxagliptin.</p>

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Typ-2-Diabetes (12-16). Es wird nicht gleich eskaliert durch eine Mehrfachgabe oder Intensivierung mit kurzwirkendem Insulin. Im klinischen Alltag wird das Basalinsulin leider viel zu selten nicht angemessen hochtitriert. hier gilt, dass erreichte Blutzuckerwerte entscheidend sind und nicht die Dosis des Insulins.	
	Zusammenfassend gibt es für die DDG keinen Anhalt vom ursprünglichen GBA-Beschluss abzurücken. Bei Sitagliptin und der Kombinationsbehandlung mit Metformin teilen wir die grundsätzliche Einschätzung des IQWiG und würden das Ausmaß nach seinen Methoden-Kriterien als „beträchtlich“ einstufen. Bei der Kombination von Sitagliptin mit Insulin halten wir einen geringen Zusatznutzen für gerechtfertigt.	Zusammenfassend stellt der G-BA für Saxagliptin in allen Patientengruppe keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Literaturverzeichnis

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.
3. [No authors listed]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4
5. Cahn A, Raz I, Mosenson O, Leibowitz G, Yanuv I, Rozenberg A, Iqbal N, Hirshberg B, Sjostrand M, Stahre C, Im K, Kanevsky E, Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E. Predisposing Factors for Any and Major Hypoglycemia With Saxagliptin Versus Placebo and Overall: Analysis From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2016 Aug;39(8):1329-37. doi: 10.2337/dc15-2763. Epub 2016 May 23
6. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenson O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation.* 2015 Oct 13;132(15):e198. doi: 10.1161/CIR.0000000000000330. <http://www.circ.ahajournals.org/content/132/15/e198.long> (Zugriff zuletzt 21.10.2016)
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Im K, Mosenson O, Udell JA, Hirshberg B, Pollack PS, Steg PG, Jarolim P, Morrow DA. Prognostic Implications of Biomarker Assessments in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016 Sep 28. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3030
8. Stellungnahme der DDG 18.03.2015: Der Pharmakotherapieausschuss der DDG (H.G. Joost, U. Gastes, B. Karges, R. Lundershausen, S. Matthaei, J. Meier, I. Rustenbeck, M. Schulz, J. Spranger, H. H. Klein) Einsatz von Metformin bei Niereninsuffizienz neu bewertet. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2015/DDG_Stellungnahme_Metformin.pdf (Zugriff zuletzt 21.10.2016)
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. 27.03.2015. <http://www.bfarm.de/sharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-Metformin.html> (Zugriff zuletzt 21.10.2016)

10. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, Kaufman KD, Goldstein BJ. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1067-73. doi: 10.2337/dc12-1365. Epub 2012 Dec 17.
11. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L, Golm GT, Latham M, Kaufman KD, Engel SS. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. *Diabetes Ther*. 2015 Jun;6(2):127-42. doi: 10.1007/s13300-015-0105-3. Epub 2015 Mar 28.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):140-9. doi: 10.2337/dc14-2441
13. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Schreiber S, Siegel E, Matthaei S. Praxisempfehlungen DDG/DGIM. Therapie des Typ 2 Diabetes. *Diabetologie* 2015; 10, Suppl 2: S140-151.
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2015/DuS_S2_15_Herr_Jannasck_S140-S151_Landgraf_Typ-2-Diabetes.pdf (Zugriff zuletzt 21.10.2016)
14. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care*. 2000 Aug;23(8):1130-6.
15. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, Lahdenperä S, Nijpels G, Vähätalo M. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1364-9. Epub 2007 Mar 23.
16. Riddle MC, Rosenstock J, Vlahovic A, Gao L. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):396-402. doi: 10.1111/dom.12225

5.8 Stellungnahme Professor Göke, Diabetologen Genossenschaft Hessen eG

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin
Stellungnahme von	<i>Diabetologen Genossenschaft Hessen eG</i> Prof. Dr. med. Rüdiger Göke Stellv. Vorsitzender Dietersdorfer Weg 2, 34043 Marburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Diabetologen Genossenschaft Hessen eG, Prof. Dr. med. Rüdiger Göke, Stellv. Vorsitzender, Dietersdorfer Weg 2, 34043 Marburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DPP4 Hemmer gehören mittlerweile zu den international etablierte Diabetestherapien: ADA und EASD¹ empfehlen DPP 4-Hemmer als Alternative der ersten Wahl, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. DPP4 Hemmer sind in den Nationalen Versorgungsleitlinien fest in der Therapiekaskade auf jeder Eskalationsstufe verankert, z.B. bei Metformin Unverträglichkeit oder als möglicher Kombinationspartner einer Zweifachtherapie. Auch eine Dreifachkombination unter Einschluss von DPP4 Hemmern wird hier als mögliche Alternative zum Beginn einer Insulintherapie empfohlen².</p> <p>Gliptine werden seit vielen Jahren in der nationalen Diabetes Versorgung eingesetzt. Die Wirkstoffklasse gehört damit immer mehr zum Standard der Diabetestherapie. 7 – 8 % der Bevölkerung haben einen Typ-2-Diabetes^{3 4 5}, d.h. rund 5-6 Millionen Patienten. Laut IMS Zahlen werden rund 1,4 Millionen Patienten mit DPP4-Inhibitoren behandelt⁶.</p> <p>Während Metformin bei Patienten mit nachlassender Nierenleistung kontraindiziert ist, können Sitagliptin und Saxagliptin in reduzierter Dosis auch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 30 ml/min) eingesetzt werden⁷, was gerade im Praxisalltag von großer Bedeutung ist.</p> <p>Bei der Frage, welches Antidiabetikum als Add-on zu Metformin einzusetzen wäre, muß berücksichtigt werden, daß Sulfonylharnstoffe mit einem relevantem Hypoglykämie-Risiko verbunden sind⁸. Zudem läßt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe in der Regel im Behandlungsverlauf nach⁹. Aus Studienergebnissen wird eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität für SU abgeleitet^{10 11}.</p> <p>Im Alltag haben sich Gliptine als Add-on zu Metformin hervorragend bewährt. Zudem existiert eine umfangreiche Datenlage zu Gliptinen mit</p>	<p>In der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf stellt der G-BA fest,</p>

Stellungnehmer: Diabetologen Genossenschaft Hessen eG, Prof. Dr. med. Rüdiger Göke, Stellv. Vorsitzender, Dietersdorfer Weg 2, 34043 Marburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>großen Sicherheitsstudien (Saxagliptin: SAVOR, Sitagliptin: TECOS, Alogliptin: EXAMINE). Vor dem Hintergrund der Heterogenität des Diabetes und einer bestmöglichen patientenindividuellen Behandlung sollte die Therapiefreiheit und Therapiewahl im praktischen Versorgungsalltag im Vordergrund stehen. Deshalb halten wir es für notwendig, daß uns auch in Zukunft sowohl Sitagliptin als auch Saxagliptin weiter für die Therapie zur Verfügung stehen.</p>	<p>dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in den jeweiligen Patientengruppen und gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Die Entscheidung über den Zusatznutzen nach § 35a SGB V erfolgt nach Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Die Entscheidung die Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem deutschen Markt einzuschränken obliegt einzig dem pharmazeutischen Unternehmer.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1 Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach.

Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149 | DOI: 10.2337/dc14-2441

2 Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung.

3 Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013; 56: 668 – 77.

4 Schipf S, Werner A, Tamayo T et al. Regional differences in the prevalence of known type 2 diabetes mellitus in 45 – 74 years old individuals: Results from six populationbased studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet Med* 2012; 29: e88 – 95.

5 Robert Koch-Institut: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, 2012, Berlin.

6 AstraZeneca. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 25a SGB V – Saxagliptin (Onglyza 2,5 mg/5 mg Filmtabletten). Modul 3A.

7 AstraZeneca. Fachinformation Onglyza®. Stand April 2016.

8 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; Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes* 2006;24:115-121, Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med* 2004;71:335-342

9 Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.

10 Freeman S. EASD: Studies slam cardiovascular safety of sulfonylureas. EASD 2015 <http://www.mdedge.com/clinicalendocrinologynews/article/103468/diabetes/easd-studies-slam-cardiovascular-safety>

11 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 re-view and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):302-14

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin (Onglyza®) Neubewertung nach Fristablauf
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Oktober 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Saxagliptin (Onglyza®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Es handelt sich dabei um eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf.</p> <p>Saxagliptin ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in unterschiedlichen Behandlungssituationen. Das IQWiG gliedert die Bewertung, der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend, in vier Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none">(A) Kombination aus Saxagliptin und Metformin: wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (gegenüber Sulfonylharnstoff plus Metformin),(B) Kombination aus Saxagliptin und 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 (gegenüber Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff),(C) Kombination aus Saxagliptin und Insulin und ggf. Metformin: wenn die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (gegenüber Humaninsulin plus Metformin),(D) Kombination aus Saxagliptin und Metformin und Sulfonylharnstoff: wenn die Behandlung mit Metformin plus Sulfonylharnstoff allein,	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (gegenüber Humaninsulin plus Metformin).</p> <p>Das IQWiG sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller für die Fragestellungen vorgelegten Daten wären alle- samt nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet. Dabei handelte es sich u. a. bei (A) bzw. (C) um mehrere direktvergleichende Studien und bei (B) bzw. (D) um indirekte Vergleiche.</p> <p>Insgesamt bleibt das IQWiG beim Ergebnis seiner Erstbewertung. Der G-BA hatte zurückliegend für Behandlungssituation (A) einen Anhalts- punkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen und den Beschluss befristet.</p> <p>Die kardiovaskuläre Outcome-Studie SAVOR-TIMI 53, die mitbegrün- dend für die Befristung des G-BA Beschlusses war, wurde in der Be- wertung vom IQWiG nicht berücksichtigt. Die Studie untersuchte kardi- ovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risi- ko, die mit Saxagliptin oder Placebo jeweils zusätzlich zu einer Stan- dardtherapie behandelt wurden. Hier hatte der Hersteller Auswertungen für die unterschiedlichen Fragestellungen vorgelegt. Diese seien jedoch nach Aussagen des IQWiG nicht geeignet, da entweder die Struk- turgleichheit aufgehoben und/oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben sei.</p>	
<p>Erneute Nutzenbewertung ohne Berücksichtigung der Outcome- Studie SAVOR-TIMI 53</p> <p>Die kardiovaskuläre Outcome-Studie SAVOR-TIMI 53 wurde vom IQWiG in der Bewertung nicht berücksichtigt, da nach eigenen Aussa- gen die vorgelegten Auswertungen der Studie nicht dazu geeignet sei- en, Aussagen zum Zusatznutzen zu erlauben.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulä- ren Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Frage- stellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie untersuchte verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung bzw. hohem kardiovaskulären Risiko über einen Zeitraum von ca. 3 Jahren, wobei eine Behandlung mit Saxagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ verglichen wurde.</p> <p>Die Studie gleicht dahingehend dem Design der Outcome-Studie EMPA-REG, die der G-BA in der Vergangenheit zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) herangezogen hat [1]. Das IQWiG hatte auch damals bei seiner Bewertung die Studie ausgeschlossen und nicht berücksichtigt.</p> <p>Wie in der EMPA-REG-Studie, wurden in der SAVOR-TIMI 53-Outcome-Studie für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, über einen aussagekräftigen Zeitraum (3 Jahren) untersucht. Die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geeignet – ebenso wie die EMPA-REG-Studie für die Nutzenbewertung von Empagliflozin geeignet war [1].</p> <p>In der SAVOR-TIMI 53-Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung bzw. ohne kardiovaskuläres Risiko nicht untersucht – ähnlich wie in der EMPA-REG-Studie. Deshalb kann auf Basis der SAVOR-TIMI 53-Outcome-Studie auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) und kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. kardiovaskulärem</p>	<p>Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Zwar kann aus den bereits ausgeführten Gründen kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:</p> <p>Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risiko vorgenommen werden.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Studie SAVOR-TIMI 53 daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin für Patienten mit DMT2 mit kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. kardiovaskulärem Risiko geeignet und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Der G-BA sollte eine erneute Bewertung der Relevanz der Studie SAVOR-TIMI 53 unter Berücksichtigung der Feststellungen im Verfahren zu Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) vornehmen.</p>	<p>(HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die <i>a priori</i> definierten Subgruppen Region⁷⁴ oder kardiovaskuläre Risikogruppe⁷⁵. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.</p>
<p>Ausschluss der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für Behandlungssituation (A) nicht sachgerecht.</p> <p>Das IQWiG schließt die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus der Zusatznutzenbewertung von Fragestellung A (Saxagliptin plus Metformin) aus. Die Ergebnisse zu diesen beiden Studien entsprechen dabei denen der Erstbewertung. Bereits hier hatte das IQWiG die Studien als ungeeignet für Aussagen zum Zusatznutzen bewertet.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG ist vor dem Hintergrund der G-BA-Erstbewertung der Ergebnisse beider Studien nicht nachvollziehbar. Der G-BA hatte beide Studien für Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen und so auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der</p>	<p><u>a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Patienten, die Saxagliptin in Kombination mit Metformin erhalten haben, wurden zwar in der Studie SAVOR-TIMI 53 untersucht, jedoch können keine Aussagen spezifisch für die vorliegende Patientengruppe aus der Studie abgeleitet werden. Aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung der Studie werden die Ergebnisse jedoch in ihrer Gesamtheit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

⁷⁴ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

⁷⁵ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen einen geringen Zusatznutzen attestiert [2]. Umfassend diskutiert wurden dabei Limitationen der Studien, die in der Folge zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit führten und in der Folge als „Anhaltspunkt“ bewertet wurde. Die Aussagesicherheit wurde demnach als hoch genug erachtet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu erlauben. Dies steht im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG.</p> <p>Aus der Sicht des vfa ist nicht nachvollziehbar, warum die vom G-BA diskutierten Aspekte und getroffenen Feststellungen bezüglich der Anwendbarkeit der Studienergebnisse in der IQWiG Bewertung nicht berücksichtigt wurden. Nach Auffassung des vfa sind beide Studien grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin geeignet und sollten daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Saxagliptin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % lagen. Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimperid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Saxagliptin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien nicht abschließend geklärt werden, ob diese nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.</p> <p>Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Demgegenüber stehen nun die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer Größe, Dauer und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin relevant. Aus den Ergebnissen der Studie geht hervor, dass für den primären Endpunkt „MACE“ zwar keine Vor- oder Nachteile von Saxagliptin bestehen, sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) zeigen. Zudem werden die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Endpunkt „bestätigter, nicht schwere Hypoglykämien“ nicht gestützt.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in der 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Für die weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen ebenso nicht</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] G-BA, 2016: 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 – Empagliflozin (1. September 2016)

[2] G-BA, 2013: 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 (1. Oktober 2013)

5.10 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de</p> <p>Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrevorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrevorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Vorstandsvorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu erneuten Nutzenbewertung (veröffentlicht am 4. Oktober 2016) gemäß 35a SGB V der blutzuckersenkenden oralen Medikamente Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin durch das IQWiG:</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung der Wirkstoffe Saxagliptin und Sitagliptin auch jeweils 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 und Sitagliptin ein Zusatznutzen besteht. Als besondere Vorteile der DPP-4-Hemmer sind Gewichtsneutralität und das niedrige Hypoglykämierisiko sowie eine nachgewiesene kardiovaskuläre Sicherheit zu nennen.</p>	
<p>Das IQWiG fasst in der erneuten Bewertung der Dossiers der pU für Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin sowie Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin gemäß §35a SGB V, dass:</p> <ul style="list-style-type: none">• Saxagliptin keinen Zusatznutzen im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) habe.• Sitagliptin habe einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kombinationsbehandlung mit Metformin, dessen Ausmaß „nicht quantifizierbar“ sei, aber „maximal beträchtlich“ sei.• Beim Vergleich einer Metformintherapie in Kombination mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid und dem „Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung“ folgert das IQWiG, dass für Sitagliptin ein „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ bei Männern besteht und bei Frauen das Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich sei.	

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für uns nicht nicht nachvollziehbar, dass nun bei Vorliegen weiterer Studiendaten zu Saxagliptin eine ungünstigere Einschätzung als zuvor erfolgt, ohne dass der Zusatznutzen quantifizierbar ist. Auch bleibt unklar, wieso bei Sitagliptin nur ein „Anhaltspunkt“ besteht und der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist. Für uns ist ebenso nicht erkennbar, dass es bei Sitagliptin einen Geschlechtsunterschied geben soll.</p>	<p><u>a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Patienten, die Saxagliptin in Kombination mit Metformin erhalten haben, wurden zwar in der Studie SAVOR-TIMI 53 untersucht, jedoch können keine Aussagen spezifisch für die vorliegende Patientengruppe aus der Studie abgeleitet werden. Aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung der Studie werden die Ergebnisse jedoch in ihrer Gesamtheit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Saxagliptin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % lagen. Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimепirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Saxagliptin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien nicht abschließend geklärt werden, ob diese nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Demgegenüber stehen nun die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer Größe, Dauer und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin relevant. Aus den Ergebnissen der Studie geht hervor, dass für den primären Endpunkt „MACE“⁷ zwar keine Vor- oder Nachteile von Saxagliptin bestehen, sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) zeigen. Zudem werden die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für den Endpunkt „bestätigter, nicht schwere Hypoglykämien“ nicht gestützt.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in der 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Für die weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen ebenso nicht belegt.</p>
<p>Bisher liegen keine Sicherheitsdaten für die zVT Sulfonylharnstoffe vor, die nun durch die kardiovaskulären Sicherheitsstudien SAVOR und TECOS für Saxagliptin und Sitagliptin publiziert wurden.</p> <p>Für beide therapeutischen Ansätze wurde eine kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt, was das IQWiG in unseren Augen nicht ausreichend würdigt. [1-2].</p>	<p>Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen für die Patientengruppe a) aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Lang-</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.
Für Saxagliptin gilt es die durch den pU durchgeführten Vergleiche aus SAVOR zur Vergleichstherapie zu würdigen, die Effekte auf kardiovaskuläre Sterblichkeit und Komplikationen beschrieben hat.	Aus den ausgeführten Gründen (siehe Ausführungen zur Stellungnahme von AstraZeneca ab Seite 110) kann kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko ^{9,10} untersucht wurden:
Es ist nicht nachvollziehbar, dass es in TECOS eine erhöhte Rate an Hypoglykämien oder Herzinsuffizienz gegeben haben soll. Die Aussage, in TECOS sei Metformin außerhalb der Zulassung verwendet worden, ist nicht nachvollziehbar, zumal in Deutschland Metformin nun auch bei einer eingeschränkten eGFR von $45 \leq 60$ ml/L zugelassen ist.	Dieser Aspekt betrifft nicht die Nutzenbewertung von Saxagliptin.
Es ist bestätigt, dass aufgrund des Wirkmechanismus der DPP-4-Hemmer Hypoglykämien nicht direkt ausgelöst werden können. Vor großer Bedeutung erscheint uns der Aspekt der Therapiesicherheit. Von Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko ausgeht [3-5].	<i>Zum Endpunkt „Symptomatische Hypoglykämien“</i> Als Ereignisse des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ musste laut des pharmazeutischen Unternehmers sowohl ein Glukose-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Deutschland wurde kürzlich sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe langwirksamer Sulfonylharnstoffe gefunden [6].</p>	<p>wert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vorliegen und konnten über den gesamten Studienverlauf gemeldet werden. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind auch ohne Vorliegen engmaschiger HbA1c- und Plasmaglukose-Messungen interpretierbar, da in den Studienarmen keine unterschiedlichen Therapiestrategien zur Erreichung eines vordefinierten Therapieziels verfolgt wurden.</p> <p>Insgesamt traten bei 703 Patienten (8,5 %) im Saxagliptin-Arm und bei 578 Patienten (7,0 %) im Kontrollarm symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Effekt ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Daraus ergibt sich ein Nachteil von Saxagliptin verglichen zur Kontrollgruppe bezüglich des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Auswertungen des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ vorgelegt. Diese Daten sollten zeigen, dass das vermehrte Auftreten der symptomatischen Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm nicht auf den Wirkstoff Saxagliptin, sondern vielmehr auf eine zusätzliche Behandlung mit insbesondere Sulfonylharnstoffen zurückzuführen ist. Die Bewertung⁷⁶ dieser Daten zeigt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen jedoch nicht verwertbar für die Beantwortung dieser Fragestellung sind.</p> <p>Zum einen gibt es Überlappungen zwischen den vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Subgruppen und es lassen sich aus diesen Angaben auch keine vollständig disjunkten Gruppen bilden, da beispielsweise in den beiden Subgruppen „jegliche SU“ und „jegliche</p>

⁷⁶ Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie Addendum A16-71 des IQWiG zu den Aufträgen A16-42 und A16-43 vom 16. November 2016.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TZD“ Patienten enthalten sind, die mit einem Sulfonylharnstoff (SU) und einem Thiazolidindion (TZD) vorbehandelt wurden. Darüber hinaus wird der Subgruppe „jegliche SU“ keine Auswertung einer Subgruppe „keine SU-Begleitmedikation“ gegenübergestellt. Da diese Subgruppe auch nachfolgend nicht berechnet werden kann, jedoch ein Vergleich dieser Gruppen notwendig gewesen wäre, kann kein Rückschluss des möglichen Behandlungseffekts der Sulfonylharnstoffe auf den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“ gezogen werden.</p> <p>Zum anderen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppen unvollständig, da sowohl die in den Analysen aufgeführten Patientenzahlen als auch die Anzahl der erfassten symptomatischen Hypoglykämien nicht den Daten des Dossiers entsprechen. Darüber hinaus sind die genauen Patientenzahlen in der Analyse sowie auch die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse in beiden Behandlungsarmen unklar, da wie bereits beschrieben, die analysierten Gruppen nicht disjunkt sind.</p>
<p>Wir empfehlen, den ursprünglichen GBA-Beschluss nicht zu modifizieren. Bei Sitagliptin und Sitagliptin / Metformin sehen wir das Ausmaß nach den IQWiG Methoden-Kriterien als „beträchtlich“ an. Für die Kombination von Sitagliptin mit Insulin sehen wir einen geringen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. Für Saxagliptin und Saxagliptin / Metformin gilt es die kardiovaskulären Sicherheitsstudie SAVOR zu würdigen.</p>	<p>In der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in den jeweiligen Patientengruppen und gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.2. Schwartz SL. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on recent studies. *Ann Med* 2012;44:157-169
3. 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
4. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes* 2006;24:115-121
5. Gabriely I, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med* 2004;71:335-342
6. 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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Saxagliptin und Saxagliptin/ Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2016
von 15.00 Uhr bis 15.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Herr Heidenwag
Herr Müller-Löbnitz
Frau Rohwedder

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

Herr Dr. Gabler
Herr Dr. Mehlburger

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

Herr Dr. Holzkämper
Frau Tangermann

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

Herr Hentschke
Herr Dr. Klebs

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Thiele

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Dicheva
Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer für die **Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum (DDG):**

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): So, meine Bitte wäre, dass Sie Platz nehmen, dass alle Platz nehmen, damit wir mit der fünften Anhörung beginnen können. – Ich begrüße die Damen und Herren, die jetzt neu in den Saal gekommen sind, ganz herzlich zu der heutigen Anhörung: Saxagliptin und Saxagliptin in Kombination mit Metformin.

Mein Name ist Vöcking, ich vertrete Herrn Hecken; Sie müssen mit mir vorliebnehmen. Ich versuche, die Sitzung zu einem vernünftigen Ende zu bringen und die fünfte Anhörung auch zu einem vernünftigen Ende zu bringen; bislang ist es eigentlich ganz gut gelungen. Ich bitte um Verständnis, wenn ich verschiedene protokollarische Themen abarbeiten muss, hier zunächst mal die Frage der Sitzungsliste von heute. Ich hake bei mir gleichzeitig einmal ab, wen ich hier schon gesehen habe: Ich fange mal an mit Herrn Professor Müller-Wieland – ist weiterhin da, Herr Professor Gallwitz ist weiterhin da, dann Herr Rasch und Herr Werner sind da, von der AkdÄ ist Herr Dr. Wille noch da, Frau Dicheva ist auch noch da. Und jetzt arbeite ich mal mich weiter von oben ab: Ich begrüße von AstraZeneca Frau Dr. Büchner – sie ist anwesend, dann Herrn Heidenwag – okay, Herrn Müller-Löbnitz und Frau Rohwedder – okay, dann müsste von Boehringer Herr Dr. Gabler da sein – okay. Dr. Mehlburger – anwesend, Herr Professor Schnell ist noch da. – Wir hatten schon gesagt, dass er unter Umständen aus Zeitgründen vorher gehen müsse, und meine Bitte wäre dann, Ihr Votum vorher einmal zu platzieren –, dann von Lilly Deutschland GmbH Herr Dr. Holzkämper, dann Frau Tangermann – okay, von Novartis Herr Hentschke und Herr Dr. Klebs – okay. Ist sonst noch jemand da, den ich nicht genannt habe? – Nein, niemand zeigt auf. Dann gehe ich davon aus, dass insofern alles vollständig ist.

Geschäftsleitende Bemerkung – die meisten von Ihnen kennen das, aber vielleicht gibt es doch den einen oder anderen, der es noch nicht gehört hat –: Es wird Wortprotokoll geführt, es gibt eine Tonbandaufnahme; deswegen ist meine Bitte, vor einem Redebeitrag den Namen, die entsendende Institution bzw. des Unternehmen zu nennen, und meine Bitte wäre dann auch, laut und deutlich zu reden, wenn es eben geht.

Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren: AstraZeneca, die AkdÄ, die DDG; dann Sachverständige der Praxis: Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Novartis und der vfa. Ich sage es an dieser Stelle ganz bewusst, weil MSD, die eben zu einer Anhörung da waren, keine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat und deswegen aus formellen Gründen nicht teilnehmen kann – da hat es vielleicht auch gewisse informatorische Missverständnisse gegeben –, aber aus ganz formellem Grunde ist jetzt die jeweilige Anwesenheit so richtiggestellt. Ich erwähne es einfach nur einmal für die Anwesenden. Wir hatten ursprünglich vor – wann war das? vor zwei, drei Jahren –, eine kombinierte Anhörung, wenn Sie sich daran erinnern, das war dann halt ein etwas anderes Verfahren; ich habe damals die anderen auch geleitet, diesmal hat man das – mir war es nicht bekannt; ich habe es vorher thematisiert – etwas anders organisiert. – Okay.

Kommen wir dann zum Stoff. Ich will ganz kurz darauf hinweisen: Es gibt im Grunde die Ergebnisse der IQWiG-Nutzen-Bewertung; ich fasse das ganz kurz zusammen: Für alle Patientenpopulationen wird gesagt: Es gibt keinen belegten Zusatznutzen, aus den verschiedenen Gründen und, und, und. Es gibt unterschiedliche Stellungnahmen, dazu auch in der Ausrich-

tung, in der Bewertung, unterschiedlich von AkdÄ oder DDG; wir haben es eben in einem anderen Verfahren schon ähnlich hier auch gehört. Ich spreche es trotzdem hier bewusst wieder an, und wir können das auch wieder thematisieren, damit nun auch das für dieses Verfahren geklärt ist, weil eben auch unterschiedliche Akten geführt werden. Es geht insbesondere um die Frage der Versorgungsrelevanz Relevanz – ich klammere den Wortteil „Versorgung“ jetzt aus,“ der SAVOR-TIMI-Studie vor dem Hintergrund der schon bekannten alten EMPA-REG-Studie, auch im Vergleich Wirkung und Relevanz von kürzeren und kleineren Studien insgesamt, und auch noch einmal um die Fragerunde: Wie sieht es aus, wenn man jetzt feststellt, dass es auch in der SAVOR-TIMI-Studie Vor- und Nachteile von Saxagliptin gibt? Wie ist das im Grunde zu beurteilen? Das ganz kurz einmal; das sind die Themenschwerpunkte; weitere Themen werde ich nicht aufgreifen, aber wir können das alles jetzt im weiteren Verfahren dann einzeln diskutieren.

Sie kennen das weitere Verfahren. Es ist immer vorgesehen, dass der pU zunächst einmal ein einleitendes Statement abgeben kann. Wenn Sie möchten, haben Sie jetzt die Gelegenheit. Frage: Wer macht es? – Frau Büchner, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. – Ja, vielen Dank für die einleitenden Worte. – Es ist jetzt mehr als dreieinhalb Jahre her, dass wir bereits schon einmal für Saxagliptin uns hier getroffen haben und über den Zusatznutzen diskutiert haben. Wir freuen uns, dass wir hier noch einmal die Möglichkeit haben, jetzt zu den hier relevanten Aspekten und, wie Sie eben auch angesprochen haben, zur SAVOR-Studie uns noch mal auszutauschen und mögliche Unklarheiten hier noch einmal klären zu können. Die beiden zur Bewertung stehenden Arzneimittel sind schon relativ lange für die Patienten verfügbar, und es ist sicherlich im Sinne aller Beteiligten, hier abschließend über den Zusatznutzen zu befinden.

Aus unserer Sicht liegt ein Zusatznutzen sowohl für Saxa als auch für die Fixkombination vor. Im Ergebnis sehen wir unter der Berücksichtigung der alten, aber eben auch der neuen Evidenz und im Einklang mit bisherigen G-BA-Beschlüssen sowohl zu Saxagliptin als auch zu jüngeren Entscheidungen vom G-BA im Indikationsgebiet Diabetes einen Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A, Add-on-Metformin für Patienten ohne CV-Vorerkrankungen, und zusätzlich sehen wir, abgeleitet aus der SAVOR-Studie, einen Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet Add-on-Insulin, insbesondere für die Fixkombination. Das AMNOG ist ein lernendes Verfahren, und wir haben gerade in den letzten Wochen gesehen, dass eben auch der G-BA bei jüngsten Entscheidungen sich ein bisschen in der Bewertungsmethodik neu positioniert hat. Im Sinne der Konsistenz über Verfahren hinweg und unter Berücksichtigung eben dieser letzten G-BA-Entscheidungen haben wir auch die Gesamtstudie im Dossier dargestellt. Gleichwohl sind aus unserer Sicht im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eben diejenigen Analysen von primärer Bedeutung, die die vom G-BA geforderten Patientenpopulationen miteinander vergleichen, und das sind eben die von uns dargestellten zVT-Vergleiche.

Wie bereits erwähnt, haben sowohl Saxa als auch die Fixkombination bereits einmal den AMNOG-Prozess durchlaufen. 2013 hat der G-BA hier einen Zusatznutzen festgestellt. Die beiden hier zur Diskussion stehenden Produkte sind damit eine Therapieoption, die ein signifikant niedrigeres Hypoglykämierisiko für den Patienten bedeutet als die Vergleichstherapie. Wir sprechen also eben über Produkte mit Zusatznutzen, die auch seit vielen Jahren erfolgreich in der Versorgung eingesetzt werden und seit vielen Jahren ein fester Bestandteil in der

Versorgung von Diabetespatienten sind. Derzeit werden rund 150.000 Patienten mit Saxa bzw. mit Saxa/Met therapiert.

Es handelt sich hier um eine Neubewertung nach Fristablauf. Die Beschlüsse wurden damals befristet aufgrund der noch ausstehenden Daten der seinerzeit noch laufenden Langzeitsicherheitsstudien SAVOR-TIMI 53 zum Gesamtüberleben zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil. Die US-Arzneimittelbehörde FDA hatte im Jahr 2009 eine Richtlinie aufgesetzt, wonach Antidiabetika ihre kardiovaskuläre Sicherheit nachzuweisen haben. In diesem Kontext hat AstraZeneca die SAVOR-Studie initiiert. Diese Studie richtet sich hinsichtlich Design und Durchführung explizit an den Vorgaben der FDA aus und wurde im Mai 2010 mit dem ersten Patienten gestartet. Insgesamt sind rund 16.500 Patienten in der Studie eingeschlossen. Damit ist die SAVOR-Studie die größte Langzeitsicherheitsstudie im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 und erfüllt damit die Zulassungsbedingungen der FDA. Die Ergebnisse liegen eben nun vor und sind Bestandteil dieser Diskussion.

Bevor wir uns gleich Ihren Fragen stellen, möchte ich noch ein paar ganz kurze Anmerkungen machen zu der Darstellung der Studie im Nutzendossier und auch zu den noch im weiteren Verfahren nachgereichten Daten. Wir haben zwei vollständig überarbeitete Nutzendossiers vorgelegt, die die neue Evidenz aus der SAVOR-Studie beinhalten. Wir haben die Ergebnisse ausführlich präsentiert und gehen davon aus, dass die Befristungsgründe über die zVT-Vergleiche, aber auch über die zusätzliche Darstellung der Gesamtstudie umfangreich adressiert worden sind und haben dann, basierend auf die jüngeren vorangegangenen G-BA-Entscheidungen, im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zusätzlich für das Fixkombinationspräparat die relevante Population der SAVOR-Studie auch noch einmal umfassend dargestellt. Die eingreifenden Daten belegen damit die Sicherheit von Saxagliptin sowie eben auch der Fixkombination.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung zu recht die sehr große Bedeutung an dieser SAVOR-Studie für das Anwendungsgebiet Diabetes hervorgehoben, kritisiert aber gleichwohl die Durchführung der Standardtherapie und äußert die Vermutung, dass die antihypoglykämische sowie die antihypertone Behandlung der Vergleichsgruppe möglicherweise unzureichend war, aber anhand der Daten, die wir auch im Stellungnahmeverfahren noch vorgelegt haben, können wir belegen, dass die Patienten leitliniengerecht behandelt worden sind und die jeweils notwendige Therapieeskalation erfolgte. Dies geschah unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlung für die Population der Studie, nämlich Patienten mit langer Diabetesdauer, hohem kardiovaskulären Risiko und fortgeschrittenem Alter. Gerade für diese Patienten ist laut NVL eine zurückhaltende Eskalation angezeigt, und genau das wurde eben in der Studie umgesetzt. Die Therapie der Patienten ist deshalb als angemessen, leitliniengerecht und patientenindividuell adäquat zu bewerten.

Ich komme gleich noch zu den zVT-Vergleichen, möchte vorher aber noch einmal etwas zur Gesamtstudie sagen: In der SAVOR-Gesamtstudie zeigt sich die kardiovaskuläre Sicherheit für die gesamte Population. Der primäre Endpunkt MACE, also CV-Tod, nichttödlicher Schlaganfall, nichttödlicher Herzinfarkt, war komplett neutral unabhängig von der CV-Vorerkrankung. Es gab jedoch erstmalig und auch unerwartet ein Signal für das Risiko stationärer Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz. Dieses Ergebnis ist in keiner weiteren Evidenz aufgetreten, und es ist sicher wichtig, noch einmal auch für die weitere Diskussion klarzustellen, dass dieses Signal ausschließlich für Patienten mit bestehender kardiovaskulä-

rer Vorerkrankung in der SAVOR-Studie beobachtet wurde. Für Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zeigt sich dieses Risiko nicht.

Wenn wir einmal zu den zVT-Vergleichen kommen, möchte ich ein bisschen spezifischer die bewertungsrelevanten Vergleiche hier noch einmal anreißen. Im Anwendungsgebiet A, also Add-on-Metformin, haben wir die Evidenz aus SAVOR gemäß den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung im Dossier präsentiert, eben diese zVT-Vergleiche, die wir hier zugeschnitten haben. Wir haben dabei die Patienten der Saxa-Gruppe mit ausschließlicher Metformin-Vorbehandlung selektiert, und am Placeboarm haben wir die Patienten, die während der ersten drei Monate nach der Randomisierung zusätzlich zu Placebo und Standard of Care Sulfonylharnstoffe bekommen haben, selektiert. Darüber ist es uns gelungen, einen, wie es das AMNOG auch vorsieht und fordert, zVT-Vergleich vorlegen zu können. Das IQWiG äußert sich leider überhaupt nicht inhaltlich zu den für uns primär bewertungsrelevanten zVT-Vergleichen, sondern kritisiert vor allem die methodischen Limitationen. Uns ist natürlich auch bewusst, dass wir aufgrund des Studiendesigns der SAVOR-Studie die unterschiedlichen Patientenzahlen in den Armen hier in diesem zVT-Vergleich sehen. Ich möchte aber an dieser Stelle noch einmal ins Gedächtnis rufen, dass die SAVOR-Studie eben nicht darauf ausgelegt war, Unterschiede gegenüber einem aktiven Komparator zu zeigen, sondern gemäß der Vorgaben der FDA umgesetzt wurde und hier ein Vergleich gegenüber Placebo plus Standard of Care die Methode der Wahl war.

Nichtsdestotrotz entsprechen die im Rahmen des AMNOG hier eingereichten Vergleiche aus unserer Sicht den Vorgaben für die frühe Nutzenbewertung und sollten in beiden Verfahren zur Bewertung auch herangezogen werden. Möglicherweise ist hier ein höheres Verzerrungspotenzial zu sehen, was die Aussagesicherheit beeinflusst. Aus unserer Sicht rechtfertigt es aber nicht einen kompletten Ausschluss dieser zVT-Vergleiche aus der Bewertung.

Sowohl Saxa als auch die Fixkombination zeigen in keinem Endpunkt einen Schaden. Man kann sagen: Im Gegenteil, es zeigen sich im zVT-Vergleich signifikante Vorteile auch bei den patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten wie dem kardiovaskulären Tod.

Der Zusatznutzen, der in dieser Gruppe bereits in der ersten Bewertung des G-BA, basierend auf die Zulassungsstudien, festgestellt wurde, hat damit aus unserer Sicht weiter Bestand. Hier lässt sich allenfalls unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtstudie eine Differenzierung nach Patienten mit und ohne CV-Vorerkrankung ableiten.

Wenn wir uns den zVT-Vergleich in der Add-on-Insulin-Gruppe anschauen, haben wir hier zVT-Vergleiche, die die vom IQWiG anerkannte Strukturgleichheit aufweisen. Die Ablehnungsgründe, die das IQWiG in seiner Bewertung zu diesen Vergleichen formuliert, sind aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Wenn man der aktuellen Bewertungslogik des G-BA folgt, sind diese Ergebnisse dieses Vergleiches auf jeden Fall bewertungsrelevant. Sowohl für Saxa als auch für Saxa/Met werden direkte randomisierte Vergleiche eben dargestellt, indem im Saxagliptin- und im Placeboarm jeweils die Patienten selektiert wurden, die zur Baseline mit Insulin plus Metformin behandelt wurden. Die Analysen zu Saxa/Met zeigen hier einen signifikanten Vorteil von Saxa in den Endpunkten Morbidität. Was hier gezeigt wird, ist, dass Saxa die Zahl der Myokardinfarkte signifikant senkt.

Die Analysen zu Saxa/Mono belegen die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxa in Kombination mit Insulin und Metformin. Wie ich bereits ausgeführt habe, erfolgte die Insulinbehandlung in der Studie leitliniengerecht und angepasst an eine multimorbide Population mit langer Diabetesdauer. Bei diesen Patienten sollte aufgrund des erhöhten Risikos, insbesondere bei Hypoglykämien, auf eine patientenindividuell angemessene Therapie besonders geachtet werden. Das war in SAVOR sicherlich der Fall.

Wir haben dann im Rahmen der Stellungnahme noch umfangreiche zusätzliche Daten aus der SAVOR-Studie, insbesondere zu Komboglyze, nachgereicht. Für diesen neuen Datenschnitt, welcher der Komboglyze-Population entspricht, wurden diejenigen Patienten aus der Safer-Gesamtstudie betrachtet, die mindestens mit 1.700 mg Metformin am Tag behandelt wurden, und für die Fixkombination zeigt sich hier eben ein konsistentes Bild zur CV-Sicherheit wie auch schon die freie Kombination.

Im Vergleich gegenüber der zVT wurden für die Fixkombinationen in dieser Gruppe nur Vorteile beobachtet. Ich möchte noch einmal betonen, dass diese Vergleiche strukturgleich sind und keinen methodischen Limitationen unterliegen und sich hier eben der signifikante Vorteil bei der Reduktion der Myokardinfarkte zeigt. Das gilt sowohl für nichttödliche als auch für tödliche Myokardinfarkte, sodass sich aus unserer Sicht hier nicht nur die Sicherheit des Wirkstoffes bestätigt, sondern auch ein zusätzlicher Vorteil abzuleiten ist.

Ergänzend dazu, losgelöst von den zVT-Vergleichen, möchte ich noch einen Punkt aufgreifen, der auch in Bezug auf die Befristungsgründe genannt wurde: Das ist die akute Pankreatitis. Dies ist sicherlich ein weiterer Sicherheitsaspekt, für den SAVOR die Unbedenklichkeit von Saxa und Saxa/Met nachweisen konnte. Wir sehen hier kein erhöhtes Auftreten von Pankreatitis-Fällen. Das Gleiche gilt im Übrigen auch für das Auftreten von Retinopathien. Bei Nephropathien zeigt sich sogar ein protektiver Effekt.

Im Ergebnis lässt sich Folgendes feststellen: Der G-BA hat bereits einen Zusatznutzen für Saxa und Saxa/Met auf Basis der Zulassungsstudien anerkannt. Mit der Darstellung der SAVOR-Studie wurden die Befristungsgründe des G-BA adressiert. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxa wurde für die Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankung zweifelsfrei nachgewiesen. In den bewertungsrelevanten Vergleichen gegenüber der zVT zeigen sich ausschließlich Vorteile für Saxa bzw. Saxa/Met, und insbesondere für die Kombination für die Komboglyze, also Saxa/Met im Anwendungsgebiet Add-on-Insulin, sehen wir einen weiteren Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung von Myokardinfarkten. Es liegt also jetzt neue Evidenz vor – das ist immer gut –, und wir glauben, dass das dazu führt, dass Saxa noch zielgerichteter eingesetzt werden kann. Unter Berücksichtigung eben der alten und der neuen Evidenz erscheint uns die maßgebliche Frage nicht, ob ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie vorliegt, sondern eher welche Patienten dann besonders profitieren. Hier mag es unter Berücksichtigung der vorgelegten Vergleiche, aber auch unter Einbindung der Ergebnisse der Gesamtstudie sinnvoll erscheinen, die Patienten mit und ohne CV-Vorerkrankungen differenziert zu betrachten. – Jetzt würden wir gerne für Ihre Fragen zur Verfügung stehen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Büchner für diese Positionierung. – Wenn ich den Fragenkreis mit einer Frage und einer bestimmten Konnotation eröffne, ist es darauf zurückzuführen, dass wir – das werden Sie mitbekommen haben – in der

Anhörung, die davor gelaufen ist, eine ähnliche Thematik hatten. Das führt dazu, dass ich jedenfalls als Erstes einmal an die Kliniker eine Frage stelle und denen erkläre ich auch, warum und weshalb ich die Frage noch einmal stelle. Wir haben im Grunde eine weitere Anhörung. Damit eine ähnliche Thematik auch an dieses Protokoll hineinkommt, stelle ich eine ähnliche oder fast dieselbe Frage wieder an Sie, die ich im Verfahren davor gestellt habe, und zwar: Wie beurteilen Sie die Relevanz der SAVOR-Studie a) im Grunde im Hinblick auf Sicherheit, b) auch im Hinblick vielleicht auf andere Punkte, die im Grunde da sind, und wäre dankbar, wenn jedenfalls drei sich dazu äußern könnten. – Ich würde gerne beginnen mit Herrn Professor Schnell. Sie müssen demnächst weg, und ich möchte gern Ihr Votum dazu haben, dann die DDG und dann die AkdÄ. – Herr Professor Schnell.

Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes e. V.): Die SAVOR-Studie hat den Datenpool zu Saxagliptin deutlich erweitert. Es ist dadurch möglich geworden, für die kardiovaskuläre Sicherheit Daten zu erhalten, wie sie vorher zu Saxagliptin nicht bekannt waren: prospektiv, analysiert, große Untersuchung, großer Datenpool. Darüber hinaus ist es möglich gewesen, auch Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den Daten herauszuziehen, Subgruppenanalysen und hier insbesondere positive Effekte auf kardiovaskuläre Komplikationen und Sterblichkeit zu erkennen, Daten, die wir so bisher noch nicht kannten. Auch ist mir gut die Diskussion in der ersten Anhörung zu Saxagliptin erinnerlich, wo wir viel über Sicherheit diskutiert haben. Ich denke auch, dass wir durch SAVOR jetzt weiter sind als damals, Stichwort Pankreatitis. Da stand vor einigen Jahren etwas im Raum, wo wir nicht sicher hier einen Ausschluss tätigen konnten und jetzt aufgrund von SAVOR hier über die kardiovaskuläre Sicherheit weitere Daten haben zu Pankreatitis und hier kein Signal gesehen haben. Das finde ich wirklich klinisch. Sie fragten auch nach den klinischen Aspekten von Bedeutung. Das war nicht primärer Endpunkt in SAVOR, aber ein wichtiges Ergebnis, sodass wir jetzt einen Haken dahinter machen konnten; das konnten wir damals zur ersten Anhörung noch nicht.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Eine Zusatzfrage: Bedeutung noch für andere Aspekte, nicht nur Sicherheitsaspekte, Relevanz, Nichtheranziehen, Heranziehen?

Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes e. V.): Ja, selbstverständlich. Ich versuche, deutlich zu machen, dass man hier schon auch die zweckmäßige Vergleichstherapie analysiert hat, und vielleicht im Unterschied zur vorherigen Diskussion Hinweise auf Reduktion, kardiovaskuläre Komplikation und Sterblichkeit hat. Das ist eigentlich das, was wir uns wünschen können. Wenn wir das alles sehen, dann ist für mich die Datenlage so, dass sie sich positiv erweitert hat und klinisch wichtige Aspekte hier zusätzlich beantwortet sind.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Schnell. – DDG? – Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will?

Prof. Dr. Gallwitz (DDG): In Ergänzung vielleicht nur zwei kurze Punkte: Ein Punkt, der mir sehr wichtig zu sein scheint, ist, dass bei den Sicherheitsstudien von den DPP4-Inhibitoren SAVOR-TIMI ja eine Studie war, bei der das Fortschreiten der kardiovaskulären Erkrankungen oder auch der Risikofaktoren deutlich ausgeprägter war als in der TECOS-Studie, und dass auch sozusagen das HbA1c-Einschlussfenster deutlich höher lag, sodass wir hierdurch jetzt zusätzliche Studiendaten haben, die einfach in einer höheren Risikogruppe noch einmal die gleiche Fragestellung bearbeitet haben. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt: Sie hatten ja, Herr Vöcking, das Thema aufgebracht: Vergleich zu den kardiovaskulären Sicherheitsstudien, die jetzt Überlegenheit gezeigt hatten. Da möchte ich noch einen ergänzenden Punkt bringen, und zwar die SGLT-2-Hemmer wie Empagliflozin sind bei eingeschränkter Nierenfunktion derzeit nicht zugelassen. Wir haben bei den DPP-4-Inhibitoren Substanzen, die in Studien bei eingeschränkter Nierenfunktion auch Sicherheit gezeigt haben, die auch die Zulassung bei eingeschränkter Nierenfunktion haben, und damit haben wir durchaus auch eine andere Substanzklasse, die wir bei Patienten, bei denen wir Hypoglykämien vermeiden müssen und die eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, sicher verwenden können.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Rückfrage? – Herr Müller?

Herr Müller: Ich habe eine Rückfrage an die DDG, weil Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt haben, dass die Subgruppen, die der Hersteller aus der SAVOR-TIMI-Studie gemacht hat, eben biometrisch nicht – Sie formulieren das so, dass das potenziell hypothesenbildende Analysen sind und dass Sie die Auffassung des IQWiG, diese nicht heranzuziehen, als biometrisch nachvollziehbar beschreiben. Wenn Sie sich dazu noch einmal äußern, wie Sie jetzt zu der Auswertung der Gesamtstudie und zur Auswertung der einzelnen Vergleiche stehen?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGG): Nach dem Zitat gibt es ja noch einen Absatz, der dann eben auch bittet, sich zu überlegen, ob man nicht ein konsistentes Profil entwickelt, wie man kardiovaskuläre Sicherheitsstudien bewertet und auswertet. Deswegen haben wir das so formuliert. Bei TECOS kann man sagen: Selbst wenn man es will, man macht es nicht, weil die Zahl sehr gering ist. Hier hat der pU gesagt: Wir wählen den Weg, wir werten die unterschiedlichen Subgruppen im direkten Vergleich aus, bekommen dann statistisch – Sie wissen, ich will – das hatten wir vorhin auch – immer zwischen statistisch und medizinischer Plausibilität vorsichtig bleiben; deskriptiv sehen Sie Unterschiede, und das IQWiG hat in seiner Stellungnahme sich darauf bezogen, dass die Gruppen sehr klein sind und ein hohes Verzerrungspotenzial da ist. Dem können wir natürlich biometrisch folgen, woraus allerdings jetzt der Schluss für die pUs ist, welche Subgruppen und wie denn dann im direkten Vergleich bewertet werden soll. Bei dem einen sagt man: Machen Sie es mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der andere macht es und kommt dann genau zu dem, was ja dann ist, dass die Zahlen zu klein sind. Also insofern wird das ja neutral gesagt: Wir können uns bei den Anmerkungen anschließen, und es ist jetzt die Frage, wie man das gewichtet.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt reiche ich die Frage weiter an die AkdÄ, Herr Dr. Wille?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Zunächst einmal vielleicht zu den zVT-Vergleichen: Das würden wir genauso sehen und uns dem IQWiG eigentlich voll anschließen. Strukturgleichheit würden wir aber in den Subgruppen nicht sehen, die da selektiert worden sind. Allein, wenn man die Zahl der Patienten betrachtet, das ist einfach nicht nachvollziehbar, und da würden wir uns tatsächlich komplett dem IQWiG anschließen.

Vielleicht als Weiteres: Die Zulassung für Metformin ist ja gerade in den letzten Tagen noch dergestalt geändert worden, dass jetzt auch Patienten mit GFR ab 30 ml/min mit Metformin behandelt werden können. Diese Auswertungen konnten natürlich noch nicht darauf zugeschnitten sein; aber das ist etwas, was man sicherlich auch weiter beurteilen muss. Bei der SAVOR-Studie stellt sich in unseren Augen die Situation ganz ähnlich wie bei der TECOS-Studie dar, hier vielleicht mit dem Unterschied, dass bekanntermaßen die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz einen negativen Effekt gezeigt hat, auch die symptomatischen Hypoglykämien, die wir vielleicht nicht als ganz so sicher zu bewerten halten, weil auch einfach der HbA1c-Wert im Schnitt und in der Saxagliptin-Gruppe ungefähr um 0,3 Prozent im gesamten Mittel niedriger lag und das einfach auch dadurch bedingt sein kann. Ansonsten trifft im Grunde eigentlich alles zu, was wir vorher auch für die TECOS-Studie gesagt haben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Wille. – Wir müssen im Grunde sehen, dass wir das, was wir thematisieren, nicht nur in einem Verfahren thematisieren, sondern mir geht es darum, das auch hier zu thematisieren; insofern bin ich dankbar für die Äußerungen. – Herr Müller-Löbnitz, Sie haben sich gerade gemeldet?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ja, wir würden gerne auch noch etwas zu den zVT-Vergleichen sagen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich würde einmal an Herrn Müller-Löbnitz weitergeben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Für mich wäre auch die Frage: Wollen Sie einfach so stehen lassen, was jetzt Herr Dr. Wille gesagt hat oder wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Ja, wir wollen uns natürlich dazu äußern.– Die zVT-Vergleiche waren natürlich für uns von Anfang an eine Herausforderung. Die Problematik dieser Vergleiche hatten wir vorab bei einem Beratungsgespräch mit dem G-BA auch angesprochen, und da wurde eindeutig entschieden, dass anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Substanz beurteilt werden soll und wir dementsprechende Analysen fahren sollen. Dieser Anforderung sind wir im Dossier nachgekommen. Wir haben ja im Dossier zwei verschiedene Arten von zVT-Vergleichen dargestellt: einmal die zVT-Vergleiche in der Kombination mit Insulin. Diese Vergleiche konnten wir strukturgleich durchführen, und zwar deshalb, weil wir alle Patienten selektieren konnten, die eine Insulin-plus-Metformin-Vortherapie hatten, da konnte man einfach die Patienten dazu nehmen. Dann wurden diese Patienten alle selektiert und von denen wurde dann die Hälfte zu Saxagliptin und die Hälfte zu Placebo randomisiert. Das ist ein biometrisch ganz valider Vergleich, auf den die eben hier angeführten Kritikpunkte gar nicht zutreffen. Das ist vom IQWiG aus einem völlig anderen Blickwinkel abgelehnt worden, weil sie meinten, die zVT sei nicht in der entsprechenden Weise durchgeführt worden. Also es ist angeführt worden, dass das Insulin nicht gesteigert werden konnte. Das würde ich jetzt aber auch nicht so sehen, weil die Insulintherapie den Ärzten freigestellt war, und sie konnten sie jederzeit an die Bedürfnisse des Patienten anpassen. Dass dann im Endeffekt bei Patienten, die länger als zwölf Jahre Diabetes haben und schon alt sind, nicht mehr so extrem viel ständig verändert wird, hat ja dann der Durchschnittswert gezeigt; aber das, würde ich sagen, ist Versorgungsrealität und müsste in dieser Situation auch akzeptiert werden. Eine ähnliche Insulintherapie in dieser Indikation ist ja in einer kürzlich durchgeführ-

ten anderen Bewertung auch so akzeptiert worden, obwohl keine Spezialauswertungen vorgelegt worden sind, wie wir das jetzt hier gemacht haben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Kaiser, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Kaiser: Ja, zu dem ganzen Komplex der Auswertung für die Vergleichstherapie. Sie hatten erwähnt, das IQWiG hätte sich leider nicht inhaltlich damit auseinandergesetzt. Ich kann Ihnen gerne helfen: Auf den Seiten 16 bis 17 und 20 bis 28 können Sie sich zehn Seiten lang die inhaltliche Auseinandersetzung anschauen. Wenn Sie sich jetzt mal die Gruppengrößen anschauen – das ist ja schon angesprochen worden –, Sie bilden hier Gruppengrößen von 39 – –

Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Darf ich dazu etwas sagen?

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht lassen Sie mich ausreden, ich habe Sie auch ausreden lassen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Einer nach dem anderen bitte!

Herr Dr. Kaiser: 39 versus 1.300 Patienten. Also Sie haben hier Verhältnisse, wo Sie wirklich mit dem allerallerallerbesten Willen nicht von irgendeiner Strukturgleichheit sprechen können, das können Sie weder mit Adjustierung noch sonst etwas hinbekommen. Sie haben ja erhebliche Unterschiede im HbA1c, Sie haben ja erhebliche Unterschiede in den Nüchternblutglukosewerten. Wenn Sie ernsthaft hier meinen, Sie könnten hier irgendeine Analyse im Sinne einer randomisierten Analyse vorlegen, dann muss man sich schon sehr wundern. Ihre Einschlusskriterien sind ja randomisierte kontrollierte Studien, das haben Sie hier nicht mehr. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass Ihre eigene Firma ja mit Dapagliflozin ein Verfahren hatte, wo Sie einen ähnlichen aber viel weniger stark ausgeprägten Fall mit einem Randomisierungsbruch hatten und der G-BA die entsprechenden Analysen ja zu Recht auch nicht herangezogen hat – da ging es um die Dosierung damals von Dapagliflozin; das ist auf der Seite 14 der tragenden Gründe zu Dapagliflozin –; das können Sie sich vielleicht hier auch noch einmal anschauen.

Ich habe aber eine Nachfrage, und es ist völlig richtig, dass man trennen muss zwischen den Analysen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem starken Randomisierungsbruch, den Sie in den allermeisten Fragestellungen haben, und der Analyse, die eine echte Subgruppenanalyse von Patienten mit Insulinbehandlung darstellt, wo es nicht um einen Randomisierungsbruch, sondern um die inhaltliche Eignung dieser Analyse geht. Sie geben an und haben auch eben noch einmal in der mündlichen Ausführung angegeben, dass für die Monotherapie Sie keinen Vorteil sehen, keinen statistisch signifikanten Unterschied, aber vom kardiovaskulären Sicherheit ausgehen, weil Sie auch keinen Nachteil sehen, dass Sie aber in der Fixkombination Vorteile sehen. Sie sagen: Das wäre sowohl bei tödlichen als auch bei nichttödlichen Myokardinfarkten der Fall. Also, zunächst erst einmal stellen Sie einen statistisch signifikanten Unterschied dar für nichttödliche Myokardinfarkte und für Myokardinfarkte gesamt. Das ist nicht dasselbe wie für tödlich und nichttödlich separat; für kardiovaskulären Tod sehen Sie keinen statistisch signifikanten Unterschied. Also wenn Sie von Myokardinfarkten gesamt sprechen, dann kann ein möglicher Unterschied hier durch die nichttödlichen bedingt sein. Trotzdem: Die nichttödlichen sind ja relevant. Worüber ich mich nur wundere, ist die wundersame Vermehrung von Myokardinfarkten in der Vergleichsgrup-

pe. Die Fixkombinationsgruppe ist ja eine Subgruppe der Gesamtpopulation. Da sind wir, glaube ich, alle einer Meinung. Also die Fixkombination ist ja die Kombination mit Metformin mit einer bestimmten Dosierung. Das ursprüngliche Auswahlkriterium vorheriger Insulintherapie gilt ja sowohl für die Monotherapie als auch für die Fixkombination. Das sieht man ja auch an den Patientenzahlen: Sie haben etwa 800 Patienten in der Fixkombinationsauswertung und 1.000 Patienten pro Gruppe in der Monotherapie. Jetzt haben Sie in der Monotherapie bei knapp 1.000 Patienten in der Vergleichsgruppe 32 Patienten mit Myokardinfarkt, in der Fixkombination haben Sie bei 700 Patienten 34 Patienten mit Myokardinfarkt. Alle anderen – und das ist der einzige, wo Sie einen statistisch signifikanten Unterschied postulieren – Endpunkte gehen selbstverständlich in ihrer Ereignisrate runter. Wie kommt das zustande?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frage von Herrn Kaiser. – Wer sieht sich in der Lage, zu antworten? – Herr Müller-Löbnitz? – Dann können Sie auch Ihre vorherige Bemerkung loswerden. – Herr Kaiser, können Sie vielleicht noch sagen: Wo, an welcher Stelle das zu sehen ist? – Ich weiß nicht, was Herr Müller-Löbnitz jetzt gerade nachschaut.

Herr Dr. Kaiser: Also, es geht um das Anwendungsgebiet Patienten, die mit Insulin in Kombination behandelt werden, es geht um die Auswertung der SAVOR-TIMI-Studie, es geht um Diskrepanzen zwischen der Monosubstanz und der Fixkombination, es geht um eine Vermehrung von Myokardinfarkten, obwohl die Gruppe kleiner ist. – Aber da gibt es offensichtlich schon Beratungen untereinander.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Müller-Löbnitz.

Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Wir werden das mit diesem Myokardinfarkt analysieren und Ihnen dafür eine Erklärung zukommen lassen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, dann wäre meine Bitte nur, as soon as possible, so schnell wie möglich. – Bis wann? – Wir haben heute Montag. – Mittwoch?

Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Mittwoch, ja.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Gut, alles klar. – Halten wir das fürs Protokoll fest. – Mittwoch. Okay? – Gut. Herr Kaiser, noch eine Frage?

Herr Dr. Kaiser: Nein.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Über die Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A, also Add-on-Metformin, habe ich ja vorhin noch gar nicht gesprochen. Darauf haben Sie aber gleich referiert, obwohl ich darüber noch gar nicht geredet hatte. Dazu muss man sagen: Diese Vergleiche waren natürlich schwieriger durchzuführen als die Vergleiche im Anwendungsgebiet Add-on-Metformin, weil wir hier die Randomisierung in dieser Form nicht aufrechterhalten konnten. Das hing einfach damit zusammen, dass eben zu Saxagliptin oder zu Placebo randomisiert wurde. Da gab es jetzt zwei Möglichkeiten für uns: Entweder stellen wir das nicht dar, wie es die anderen gemacht haben, oder wir versuchen hier eine bestmögliche Annäherung, um die Vorgaben des G-BA zu erfüllen. Diese bestmögliche Annäherung haben wir dann in diesen Analysen durchgeführt. Ich gebe

zu: Sie haben Ihre Limitationen, aber Sie vergleichen auf der einen Seite die Patienten, die zum Randomisierungszeitpunkt mit Saxagliptin eskaliert worden sind, und die Patienten, die in der Placebogruppe mit Sulfonylharnstoff eskaliert worden sind. Damit hat man im Prinzip eine vergleichbare Therapiesituation, und das wurde dann verglichen mit allen Limitationen, die so ein Vergleich hat, ist es doch ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Punkt ist jetzt, dass wir schon der Meinung sind, dass diese Vergleiche trotz ihrer Limitationen in die Bewertung einfließen sollten, und zwar, weil laut Methodik Daten mit hohem Verzerrungspotenzial ja nicht automatisch zum Ausschluss führen, sondern nur zu einer Herabstufung in der Aussagesicherheit. Genau das haben wir auch gemacht: Wir haben die Aussagesicherheit herabgestuft auf Anhaltspunkt und diese Vergleiche auch nachrangig gewertet.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Von mir eine Frage: Wie hoch schätzen Sie denn das Verzerrungspotenzial?

Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Wir haben es mit „hoch“ eingeschätzt; das haben wir auch in dem Dossier so gemacht.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Müller und dann Herr Kaiser.

Herr Müller: Wir haben ja jetzt, wenn wir die Gesamtstudie betrachten, immer noch den negativen Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Ich war bei der anderen Anhörung ja auch dabei, und dort wurde dann netterweise mehrfach vom pharmazeutischen Unternehmer darauf hingewiesen, dass dies doch in dieser Studie ein präspezifizierter für die Patienten hochrelevanter Endpunkt ist. Deswegen würde ich jetzt gern die Fachgesellschaften bitten, sich dazu zu positionieren, wie man denn so etwas erklären kann, dass man jetzt in dieser großen Gruppe hier einen Nachteil sieht, der signifikant ist. Und dann würde ich gerne noch vielleicht eine Stellungnahme von den Fachgesellschaften dazu bekommen, was der Unternehmer hier vorgeschlagen hat, dass ich das teile, indem ich quasi zwei Gruppen definiere und sage: Ich behandle sozusagen die Patienten, die keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben und die Patienten, die eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben, sozusagen unterschiedlich. So habe ich das verstanden; zumindest so in der Bewertung hatten Sie das ja eben vorgetragen. Es würde mich interessieren, ob Sie das auch so einschätzen, dass die Daten so sind, dass das gerechtfertigt wäre?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frage an DDG?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGG): Das ist eine schwierige Frage und eine extrem wichtige Frage, sonst hätten Sie sie nicht gestellt, und das treibt uns natürlich auch in den Fachgesellschaften um. Da muss man auch einmal irgendwie sagen, welche verschiedenen Ebenen es gibt und ob man eine Antwort dazu hat oder nicht. Deswegen würde ich einfach die Diskussionsebenen 3. machen. Wenn man sich die Studie anguckt und die Ergebnisse betrachtet, dann sind sie erst mal da; das ist eben ein absoluter Unterschied von 0,8 Prozent. Deswegen sage ich: Das Trennen zwischen der Beobachtung und dann der Relevanz ist da. Jetzt muss man fairnesshalber sagen, dass SAVOR-TIMI auch die erste Studie gewesen ist, die das ja im Gegensatz zu anderen DPP-4-Hemmern, die im Moment in Deutschland nicht auf dem Markt sind, aber auch prospektiv analysiert hat.

Der zweite Punkt ist, was dann gemacht worden ist, zu gucken: Hat man ein medizinisches Erklärungs- und Plausibilitätsmodell dazu? Dann wurde eben betrachtet, in welcher Gruppe von Patienten dieser absolute Risikoanstieg, der ja insgesamt sehr gering ist, relativ gesehen höher ist. Da ist es so gemacht worden, dass die Subgruppen analysiert worden sind mit einem für die Herzinsuffizienz validen Biomarker – das muss man jetzt fairnesshalber sagen –, nämlich nach den Spiegeln der sogenannten BNP oder NT-proBNP und hat gesehen, dass das bei Patienten mit Anhalt für hohe Werte, also vielleicht sozusagen mit Beginn manifester Herzinsuffizienz, relativ zu denen, die negativ gewesen sind, höher ist.

Der dritte Punkt ist, dass man – diese Diskussion führt nicht der pU, aber dieser Punkt ist durchaus auch in der internationalen Diskussion –, natürlich betrachten kann: Hat man denn, wenn man stratifiziert für die BNPs, im Verlauf einen Anhalt, dass es sozusagen von der medizinischen Plausibilität einen Unterschied zwischen therapierter Gruppe und nichttherapierter Gruppe im Verlauf der BNPs gibt, oder findet sich das nicht?

Der vierte Punkt, der auch diskutiert worden ist: Es ist präspezifiziert – deswegen hatten wir vorhin auch die Diskussion – jetzt noch einmal signifikant so der Hinweis, wir sind jetzt hier nicht in der Biometrie, aber 0,07 – – Also wenn Sie 20 oder 25 Analysen machen, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für falsch-positiv, und wenn Sie ganz sicher sein wollen, dass es signifikant ist, hätte man natürlich ein niedrigeres eigenes Signifikanzlevel nehmen müssen, sodass Sie erst einmal da jetzt stehen: Ist das jetzt falsch-positiv oder ist es so; deswegen diese Plausibilitätsdiskussion.

Was macht man jetzt aus den Daten? Man kann sagen: Klinisch ist in dieser Studie beobachtet, wenn man weitere Studien, die jetzt nicht vom pU durchgeführt worden sind, aber Beobachtungsstudien, Versorgungsdaten; es gab jetzt auch Studien im *New England Journal of Medicine*. Wenn man betrachtet, über 1 Million Menschen, die aufgenommen worden sind, und sich dann bei Herzinsuffizienz fragt: Gibt es einen Unterschied zwischen den Therapiestrategien? Die waren alle negativ, aber dennoch steht es im Raum, sodass ich Ihnen da keine Antwort geben kann, und wenn überhaupt, ist das Risiko sehr gering. Ich persönlich merke, dass ich keine Antwort habe, und die Möglichkeit für falsch-positiv – so haben wir es ja auch beschrieben – ist auch vom Signifikanzlevel da. Dass jetzt der pU daraus vorschlägt, zu fragen, wo er von den Daten her sicher ist – sicher ist bei ihm ohne kardiovaskulärer Vorerkrankungen –, dann nehme ich das erst einmal zur Kenntnis; das geben die Daten her. – So viel dazu; ich kann Ihnen das nicht nehmen, die Daten sind da. Die Frage ist jetzt: Wie relevant ist es, und ist es medizinisch plausibel? Ist es sozusagen wirklich ein Befund oder ist es ein biometrischer Befund? Ich kann es nicht entscheiden. Fakt ist erst einmal: Es ist da. Und das war bei der Diskussion vorhin bei den anderen pU nicht da, aber die hatten auch ein anderes Profil.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Keine Antwort ist auch eine Antwort. Oder eine Antwort, die keine Sicherheit gibt. – Okay. Gut. Nehmen wir so. Ja, okay. – Herr Kaiser, Sie hatten noch eben eine Bemerkung oder Nachfrage?

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu diesem Komplex noch eine Nachfrage. Sie haben eben von Herstellerseite erwähnt – Herr Müller-Wieland, Sie sind, glaube ich, jetzt auch auf die Analysen eingegangen –, dass Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, dass das dort eben in der Studie auftritt, aber mit den ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung

nicht. Meine Frage ist: Auf welche Subgruppenanalysen rekurren Sie genau? Die Subgruppenanalysen, die Sie in dem Dossier zu der Studie vorgelegt haben, zeigen für keinen der von Ihnen vorab definierten Subgruppen einen positiven Interaktionstest, also: welche Analysen, auf welcher Seite, in welchem Dokument?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Rohwedder?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Man kann deutlich anhand der Unterlagen sehen, zu denen allgemein publizierte Daten zu der Studie vorliegen, dass es da es auch spezifische Publikationen gibt, die nur dieses Signal des Risikos für die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz behandeln, da kann man auch ganz deutlich die Subgruppen sehen: Patienten mit Vorerkrankungen, mit kardiovaskulären Adenorisikofaktoren bzw. auch gut referenzierbar hier die Informationen, die frei zugänglich sind von dem FDA Advisory Committee, hier wurden auch die verschiedenen Subgruppen angeschaut, auch die mit speziellen mit Herzinsuffizienz-Vorgeschichte und Niereninsuffizienz-Vorgeschichte, wo man deutlich sieht, dass das die erhöhten Risikofaktoren sind, was auch von den Zulassungsbehörden EMA und FDA von beiden auch entsprechend aufgenommen worden sind und gezeigt wurde: Das sind Risikofaktoren, die allgemein stehen für die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz, unabhängig, ob es jetzt für Saxagliptin oder auch für Placebo ist. Man konnte keine anderen sehen und hat von daher gesagt, es gibt generell keinen kausalen Zusammenhang zu der Therapie, aber allgemein bei dieser Patientenpopulation sollte man vorsichtig sein und die Patienten genauer beobachten. Das würden wir hier jetzt genauso anwenden und das würde dann in großen Teilen der Patienten mit bestehender CV-Vorerkrankung entsprechen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst eine Anmerkung dazu. Ich möchte eigentlich nicht danach googeln. Ich hatte deswegen extra gefragt: Welche Seite? Welches Dokument? Sie sagen, dass ist alles in irgendwie frei zugänglichen Dokumenten, die man bekommen kann. Ich habe nach Ihrem Dossier gefragt, und in Ihrem Dossier steht zu den vorab definierten Subgruppen zu diesem Endpunkt kein einziger positiver Interaktionstest. Also noch einmal die Frage: Gibt es für irgendeine der vorab definierten Subgruppenanalysen – – Nur als Hinweis: Wir werden häufig, der G-BA und das IQWiG, konfrontiert mit Subgruppenanalysen post-hoc-definiert mit irgendwelchen Grenzwerten. Gibt es in irgendeiner vorab definierten Subgruppe der SAVOR-TIMI-Studie einen Nachweis dafür, dass der Effekt bei der Herzinsuffizienz sich zwischen den Subgruppen unterscheidet, wenn ja, welche Subgruppen, und sind das die Subgruppen, die Sie gerade genannt haben, oder sind das alles Post-hoc-Analysen, von wem auch immer durchgeführt?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer kann antworten?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Für die Interaktionswerte haben wir dort nie einen signifikanten Effekt gesehen, weil dort nie eine Risikopopulation klar abgrenzbar ist, weil es auch keinen Unterschied aus klinischer Sicht zwischen Placebo und Saxagliptin gibt. Das Entscheidende aus klinischer Sicht war, dass wirklich die allgemeine Risikopopulation mit chronischer Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz identifiziert wurde als die, wo das absolute Risiko am meisten erhöht war. Das war dann die klinische Entscheidung, weswegen dann auch diese Information in den Fachinformationen übernommen wurde.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Um es dann abzuschließen: Sie schlagen also vor, ohne einen tatsächlichen positiven Interaktionstest hier solche Gruppenaussagen zu treffen, was ja ein deutlicher Widerspruch zu sonstigen Vorgehensweisen ist?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Also uns geht es hier auch um das wirkliche Patientenwohl, und das ist die Situation, wo wir sagen, dass für die Patienten ein erhöhtes Risiko ist, für andere Patienten ist es halt nicht nachweisbar. Bei Patienten mit Primärprävention, die keine CV-Risikofaktoren haben, sehen wir nicht dieses erhöhte Risiko. Von daher kann man hier guten Gewissens den Zusatznutzen weiter aussprechen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Lassen Sie es so stehen? – Herr Müller? – Okay.

Herr Müller: Das ist für uns vom Verfahren schon sehr relevant. Also ich würde gerne wissen: Wer sieht jetzt was? Wenn Sie sagen, dass für die Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung – – Wo sind diese Daten? Wir können jetzt hier nicht Daten googeln oder bei der FDA anfragen oder im Internet suchen, sondern wir müssen auf der Grundlage Ihres Dossiers und dann unter Hinzuziehung der Stellungnahmen entscheiden. Das kann ich jetzt so ein bisschen; aber ich möchte jetzt gerne wissen: Wer sieht was wo? Wenn Sie die Daten nicht haben, dann können wir auch nichts entscheiden.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Also ich verdeutliche einmal, deswegen hatte ich eben gesagt: Wir brauchen die Diskussion nicht weiter zu vertiefen. Es gilt halt der Beibringungsgrundsatz.

(Frau Rohwedder nickt)

Der pU muss das eben zeigen, dokumentieren im Grunde, wie, was und warum.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die Unterlagen – –

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Es gibt keinen Amtsermittlungsgrundsatz.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Im Modul 5 sind die Unterlagen vorhanden; die genaue Seitenzahl können wir Ihnen gerne nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, dann wäre meine Bitte, wenn Sie nachreichen, dann das in demselben Zusammenhang zu stellen, wenn Sie sagen bis Mittwoch diese anderen Daten, vielleicht kann man das bis dahin auch machen. Einverstanden? – Gut. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Zur Herzinsuffizienz und zur Hospitalisierung vielleicht noch folgende Anmerkung: Es wäre aber auch ganz interessant, ob es da regionale Unterschiede gibt; die spielen ja bei Hospitalisierung doch eine ganz große Rolle. Ich würde aber ganz gerne auf einen anderen Indikator gucken, auf die Hypoglykämien, die überraschenderweise hier symptomatische Hypoglykämien in der SAVOR-Studie ungünstig sind zuungunsten von

Saxagliptin, und in den vorherigen Studien war das genau der Endpunkt, bei denen der Vorteil gesehen worden ist. Wie können Sie das erklären? – Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme erläutert, es sei für Sie eigentlich ganz einfach erklärbar, das sei ja gar nicht an Saxagliptin festzumachen, sondern an den Kombinationspartner, und es sei ja auch schon in der Fachinformation geschildert, dass in Kombination mit Insulin und Sulfonylharnstoffen ein erhöhtes Hypoglykämierisiko bestehe. Jetzt unsere Frage: Inwieweit – da gibt es ja auch die Empfehlung, dass bei diesen Kombinationen mit der Dosierung heruntergegangen werden soll – ist dann in dieser Studie auf dieses Risiko eingegangen worden? Warum wurde hier auch ein ganz erheblicher Anteil von Patienten eingeschlossen, die HbA1c-Werte unter 7 und damit auch, wenn man sie weitertherapiert, ein Hypoglykämierisiko haben, zumindest in diesen Kombinationstherapien?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die Hypoglykämien sind deutlich erhöht in der SAVOR-Gesamtstudie. Man kann dies aber, wie in einer Stellungnahme die Daten gezeigt haben, direkt darauf zurückführen, dass es an Patienten liegt in Kombination mit Sulfonylharnstoffen in jeglicher Kombination. Wenn man sich die Patienten anschaut, die nur mit Metformin behandelt sind, keinen Sulfonylharnstoff drin haben, dann sieht man, dass kein erhöhtes Risiko vorliegt; das sind auch entsprechende Daten aus den Zulassungsstudien, worauf auch der Zusatznutzen bisher ausgesprochen wurde. Es liegt also wirklich nur an der Kombination mit Sulfonylharnstoffen. Die Ärzte wurden im Studienprotokoll darauf hingewiesen, und falls nicht auch vorher schon bekannt, natürlich in den entsprechenden Fachinformationen, dass dieses Risiko bei der Kombination mit Sulfonylharnstoffen besteht und eine entsprechende Reduktion der Dosis vorgenommen werden sollte. Das war aber dem Arzt jeweils individuell überlassen, da haben wir keine Vorschriften gemacht und nicht gesagt: Bitte die Dosis um soundso viel Prozent reduzieren. Das hat dann der Arzt selber zum Zeitpunkt der Randomisierung entschieden. Bei Patienten mit einem niedrigen HbA1c haben wir gesehen, dass sie nur in Kombination mit Insulin ein erhöhtes Risiko haben. Für Hypoglykämien allgemein sieht man bei Saxagliptin nicht das Problem, das eine Hypoglykämie verursacht, abhängig von dem Ausgangs-HbA1c. Das heißt, wenn man einen niedrigen HbA1c unter 7 hat und Saxagliptin in Mono oder in Kombination mit Metformin bekommt, gibt es kein erhöhtes Hypoglykämierisiko per se. Wir haben nur dieses erhöhte Risiko in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen gesehen. Das widerspricht also nicht dem Zusatznutzen, der vorher ausgesprochen wurde und sich auf die Kombination mit Metformin bezieht. Hier sehen wir auch in SAVOR den gleichen Anteil an Hypoglykämien.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Die erste Frage war aber noch: regionale Unterschiede bei der Hospitalisierung. Wenn Sie die Frage beantworten könnten?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Dazu liegen keine Daten vor. Aber die Definition für den Endpunkt war generell gleich weltweit, das heißt, es sollten deswegen keine Unterschiede hinsichtlich der Regionen bestehen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Kaiser: Ich habe eine Frage zu der Analyse zu dem Effekt, bezogen auf die Hypoglykämien, abhängig von der Therapie, die durchgeführt wird. Es ist ja die Therapie, die, vermu-

te ich zumindest, zu Baseline durchgeführt wurde. Jetzt haben Sie Kategorien gebildet, kein orales Antidiabetikum Metformin alleine – das ist für mich erst einmal nachvollziehbar; es ist ja eine Monotherapie –, dann haben Sie aber zum Beispiel jegliche Sulfonylharnstoffe und jegliches Insulin. Gibt es dort Überlappungen zwischen den Gruppen? Das heißt, sind in jeglichen Insulingruppen auch diejenigen, die Sulfonylharnstoff bekommen haben und umgekehrt?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ja.

Herr Kaiser: Dann haben Sie aber doch gar keine sinnvollen Subgruppenanalysen durchgeführt, die wirklich disjunkte Gruppen untersucht haben? – Gibt es solche Analysen?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Es antwortet Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir haben auch Subgruppenanalysen angeschaut, wo wir ähnlich wie mit Metformin alleine geschaut haben, die in jeglicher Kombination Sulfonylharnstoffe enthalten haben oder auch welche, die Insulin in jeglichen Kombinationen enthalten haben. Es gibt aber auch Analysen zu Patienten, die nur mit Insulin behandelt worden sind und dann Saxagliptin dazubekommen haben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Kaiser: Aber solche disjunkten Subgruppenanalysen haben Sie jetzt nicht vorgelegt? Im Stellungnahmeverfahren sind die Gruppen ja offensichtlich nicht disjunkt, sondern untereinander besteht ja Abhängigkeit zwischen den Gruppen, weil Sie gleiche Patienten in mehreren Gruppen haben, wenn ich das jetzt richtig verstanden habe.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Genau. Zwischen der Gruppe „Insulin alle“ und der Gruppe „Sulfonyl alle“ kann es Überschneidungen geben, ja.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Rohwedder, meine Bitte wäre: Bevor Sie antworten, fürs Protokoll den Namen zu nennen, dann kann man es besser zuordnen, okay? – Weitere Fragen? – Ich schaue jetzt in die Runde. DKG, KBV, Patientenvertretung, GKV, SV? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Vielleicht noch eine Verständnisfrage: Aber die Patienten, die nur Metformin bekommen haben, die kann man abgrenzen? Kann man die abgrenzen von den anderen? Das ist ja eine wichtige Frage.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ja. Die Patienten, die zu Baseline Metformin ohne weitere Medikation behalten haben, haben wir einzeln dargestellt.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, klare Antwort. Ich schaue noch hierzu in die Runde. Gibt es noch weitere Fragen? – Wenn nicht, dann können wir zum Abschluss der Anhörung kommen. Es gibt wie üblich die Möglichkeit, wenn der pharmazeutische Unternehmer es will, zu einer abschließenden Positionierung, einem Resümee aus Ihrer Sicht. – Frau Büchner, wenn Sie wollen, haben Sie das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielleicht einmal nur ganz kurz: Alle Daten, auf die wir uns bezogen haben, liegen natürlich in Modul 5 vor, also muss niemand googeln, um ir-

gendwelche Daten zu finden, über die wir hier heute sprechen. Grundsätzlich, glaube ich, muss man einmal sagen: Das gibt jetzt neue Evidenz für Saxagliptin. Das ist grundsätzlich gut, weil Evidenz immer irgendwie dazu führt, dass man mehr weiß über ein Produkt. In diesem Fall führt es dazu, dass man das Produkt möglicherweise noch zielgerichteter einsetzen kann. Wenn ich mir etwas wünschen dürfte, dann wäre es, dass Sie drei Dinge aus dieser Anhörung mitnehmen, und zwar zum einen für das Anwendungsgebiet Add-on- Met, das wir hier über die zVT-Vergleiche, aber auch über die Gesamtstudie sehen, dass sich eben für Patienten insbesondere ohne CV-Vorerkrankungen das Produkt als sicher darstellt. Das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zur SUR hat im Wesentlichen auch die Evidenz aus dem vorherigen Verfahren gezeigt, die Zulassungsstudien.

Das Zweite ist: Im Anwendungsgebiet Add-on-Insulin zeigt sich eben unter Berücksichtigung der neuen Evidenz, dass Saxa/Met Myokardinfarkte im Vergleich zur zVT verhindert.

Das Dritte ist, dass sowohl bei Saxa als auch bei Saxa/Met in den eben genannten Anwendungsgebieten hier ein Zusatznutzen auszusprechen, aus unserer Sicht nicht nur im Einklang mit den vorgelegten Daten stünde, sondern auch mit den jüngsten Entscheidungen zu oralen Antidiabetika durch den G-BA, aber auch mit der vorhergehenden Bewertung des G-BA zu Saxagliptin.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Büchner, für das Resümee. Ich weiß nicht, ob Ihre Wünsche in Erfüllung gehen, das ist gar nicht meine Aussage dazu etwas zu zusagen; aber ich kann ich Ihnen zusagen, dass jedenfalls das Gremium des Unterausschusses alle die Dinge, die hier im Verlauf des Verfahrens vorgetragen worden sind, schriftlich und mündlich, würdigt und bewertet, und dann wird der Ausschuss zu einer entsprechenden Entscheidung kommen. Ich von mir aus hätte keinen Wunsch, nur die Bitte: Sie haben in zwei Punkten zugesagt, bis Mittwoch Informationen zu liefern; meine Bitte wäre dann noch, wenn es irgend geht, es rechtzeitig zu machen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ja, das werden wir tun.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, prima. – Dann schließe ich damit diese fünfte Anhörung des heutigen Tages und bedanke mich bei allen Teilnehmern für die Geduld, die Muße, aber auch die Expertise. Insbesondere bei den Sachverständigen bedanke ich mich, dass Sie Geduld hatten mit dem Gremium, mit dem Vorsitzenden, auch mit den verschiedenen Themen, die wir angesprochen haben. Herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen einen schönen Abend und einen guten Heimweg. Vor allem: Bleiben Sie gesund. Und damit schließe ich diese Anhörung.

Ende der Anhörung: 15.45

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-07-01-D-243 Saxagliptin

Datum: April 2016

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.

Sulfonylharnstoffe (SH)
Metformin (MET)
Gliptine
Glinide
Inkretinmimetika
Acarbose
SGLT-2-Inhibitoren

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

- Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2
- Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens:

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

- Verordnungseinschränkung/-ausschluss für Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 10.03.2015
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - Linagliptin vom 21.02.2013 sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
 - Saxagliptin/Metformin vom 02.05.2013
 - Dapagliflozin vom 06.06.2013 sowie Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014
 - Lixisenatid vom 05.09.2013 Saxagliptin sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013
 - Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 01.10.2013
 - Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013
 - Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015
 - Insulin degludec vom 16.10.2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08. 2015
 - Empagliflozin vom 05.02.2015
 - Albiglutid vom 19.03.2015
 - Vildagliptin (erneute NB) vom 21.05.2015
 - Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 4.2.2016
- Bestehende Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone
- Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga
- Therapiehinweise (AM-RL, Anlage IV): Sitagliptin vom 10.04.2008 und Vildagliptin vom 18.12.2008

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

- Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, Gruppe 1 Stufe 2
- Festbetrag Metformin, Stufe 1
- Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 1-3 Stufe 1

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin A10BH03 Onglyza®	<p>Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.</p> <p>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. <p>Als orale Dreifachtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.
GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	
Albiglutid A10BX13 Eperzan®	Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: - Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird. Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Dulaglutid Bisher kein ATC Trulicity®	Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: - Monotherapie, sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.
Exenatide A10BX04 Byetta®/Bydureon® ¹	Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, 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 Victoza®	Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

Lixisenatid ¹ A10BX10 Lyxumia [®]	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
Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)	
Linagliptin ¹ A10BH05 Trajenta [®]	<p>Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. <p>als Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. • in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht. • in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia [®]	<p>Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes</p> <p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p><u>In Kombination mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen. - 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. - Thiazolidindion, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken. - Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken. - Thiazolidindion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifach-therapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.

	<p>Insulin, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>
<p>Saxagliptin/Metformin A10BD10 Kombogyze®</p>	<p>Saxagliptin/ Metformin ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</p> <p>Saxagliptin/ Metformin ist auch in <u>Kombination mit Insulin</u> (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</p> <p>Saxagliptin/ Metformin ist auch in <u>Kombination mit einem Sulfonylharnstoff</u> (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>
<p>Sitagliptin/Metformin A10BD07 Janumet®</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.</p> <p>Sitagliptin/ Metformin ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.</p> <p>Sitagliptin/ Metformin ist in <u>Kombination mit einem Sulfonylharnstoff</u> (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.</p> <p>Sitagliptin/ Metformin ist auch <u>zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie)</u> indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>

<p>Vildagliptin¹ A10BH02 z.B. Jalra[®]</p>	<p>Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit – 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. <p><u>orale Dreifach-Kombinationstherapie mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. <p>Vildagliptin ist auch für die <u>Anwendung in Kombination mit Insulin</u> indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p>
<p>Vildagliptin/Metformin A10BD08 z.B. Eurcreas[®]</p>	<p>Vildagliptin/ Metformin ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vildagliptin/ Metformin ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden. – Vildagliptin/ Metformin ist in <u>Kombination mit einem Sulfonylharnstoff</u> (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können. – Vildagliptin/ Metformin ist als <u>Dreifachkombinationstherapie mit Insulin</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
<p>Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)</p>	

<p>Dapagliflozin; Dapagliflozin/Metformin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®</p>	<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p><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.</p> <p><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).</p>
<p>Canagliflozin¹; Canagliflozin/Metformin A10BX11 Invokana/Vokanamet®</p>	<p>Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:</p> <p><u>Monotherapie</u> Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Kombinationstherapie</u> Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).</p>
<p>Empagliflozin A10BX12 Jardiance®</p>	<p>Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:</p> <p><u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).</p>
<p>Empagliflozin/Metformin A10BD20 Synjardy®</p>	<p>„Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt

	werden.“
Glinide	
Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®	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	
<i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>	
Insulin	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):	12
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	12
Systematische Recherche:	12
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	15
Cochrane Reviews	30
Systematische Reviews	40
Leitlinien	144
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	163
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	166
Literatur	169

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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 01.06.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1395 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 294 Quellen eingeschlossen. Daraus konnten 112 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen

ACP	American College of Physicians
AE	Adverse event
AM	Arzneimittel
AGI	Alpha-Glukosidaseinhibitor
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body mass index
BIAsp	Biphasic insulin aspart
CI	Confidence Interval
CHF	Congestive heart failure
CV	cardiovascular
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBP	Diastolic blood pressure
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FINS	Fasting plasma insulin
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	Glucagon like peptide-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HOMA-b	Homeostasis model assessment-b
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin resistance
HRQoL	Health Related Quality of Life
IAsp	Insulin Aspart
IDet	Insulin Detemir
IGlar	Insulin Glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LDL	Low density lipoprotein
MD	Mean difference

Met	Metformin
MH-OR	Mantel-Haenszel odds ratio
MI	Myocardial infarction
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NPH	neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Oral antidiabetic drugs
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PPG	Postprandial glucose
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SAE	Severe adverse events
SBP	Systolic blood pressure
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent glucose transporter 2
SH	Sulfonylharnstoffe
SOC	Systemorganklasse
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyzerid
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZD	thiazolidinediones
UTI	Urinary tract infection
WMD	Weighted mean difference
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2010 [37]</p> <p>Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2008 [53]</p> <p>Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008.</p> <p>→ 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.“</p>
<p>IQWiG, 2009 [54]</p> <p>Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>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</p> <p><u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.</p>
<p>G-BA, 2010 [19,34]</p> <p>Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„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.</p> <p>Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nateglinid - Repaglinid <p><i>Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“</i></p>
<p>G-BA, 2008 [21]</p> <p>Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV:</p>	<p>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</p>

Therapiehinweis zu Exenatide	Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“
IQWiG, 2007 [33,52] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkung von Exenatide als blutzuckersenkende 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. <p>Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.</p>
G-BA, 2008 [33] 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 [51] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> • 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. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [38] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnung- einschränkungen und - ausschüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes	„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.“

mellitus Typ 2	
<p>IQWiG, 2009 [55]</p> <p>Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander.</p> <p>Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.</p>
<p>G-BA, 2005 [18]</p> <p>Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Siehe auch G-BA, 2008 [20]</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2011 [58]</p>	<p><u>Blutglukosesenkende Therapie:</u></p> <p>„Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine normnahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. <p>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.</p> <p><u>Therapieziele:</u> Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und 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 Stoffwechsel-entgleisungen, 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</p>

	<p><i>Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“</i></p>
<p>G-BA, 2008 [35]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin</p>	<p>„Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“</p>
<p>G-BA, 2008 [36]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin</p>	<p>„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.</p> <p>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.“</p>
<p>G-BA, 2013 [31]</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [63,72] und G-BA, 2015 [26]</p>	<p>a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p>

	<p>gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [27]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin/Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [64,73]</p>	<p>a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2012 [39]</p> <p>Zusammenfassende</p>	<p>Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte</p>

<p>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</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2011 [56]</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.</p>
<p>G-BA, 2013 [22]</p> <p>Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2012 [59]</p>	<p>(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<p>IQWiG, 2011 [57]</p> <p>Rapid Report (A05-07):</p> <p>Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>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.</p> <p>Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.</p> <p><i>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.</i></p>

<p>G-BA, 2013 [32]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin</p> <p>Siehe auch</p> <p>IQWiG, 2013 [67]</p>	<p>a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>IQWiG, 2013 [66]</p> <p>Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>Ziel: Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus für das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und

<p>(IQWiG-Berichte – Nr. 197)</p>	<p>Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). <p>Ergebnisse</p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in der Monotherapie zu treffen.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p>
<p>G-BA, 2013 [40]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Saxagliptin+Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [60,68]</p> <p>Und: (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>G-BA, 2013 [24]</p> <p>IQWiG, 2013 [69]</p>	<p>a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Addendum unter Berücksichtigung neuer Evidenz (Studie D1680L00002): kein Beleg für einen Zusatznutzen</p> <p>b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
	<p>(neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p>

	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [25]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [70]</p>	<p>a) Monotherapie 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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile</p>

	<p>Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [30]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Sitagliptin + Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [62,71]</p>	<p>a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [29]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von</p>	<p>a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:</p>

<p>Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [61,65]</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [23]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin/Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2014</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird

<p>[75]</p>	<p>- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: Zweckmäßige Vergleichstherapie:: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [42]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec</p>	<p>a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Humaninsulin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei</p>

<p>Siehe auch IQWiG, 2014 Bewertungsmodul II [76]</p>	<p>Erwachsenen:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin plus Humaninsulin <p><i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin plus ggf. Metformin <p><i>(Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [41]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)</p>	<p><i>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.</i></p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist: Metformin plus Humaninsulin</p> <p><i>(Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin: Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [28]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse</p>	<p>a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p>

über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Canagliflozin

Siehe auch **IQWiG, 2014 [74]**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

	<p>Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	--

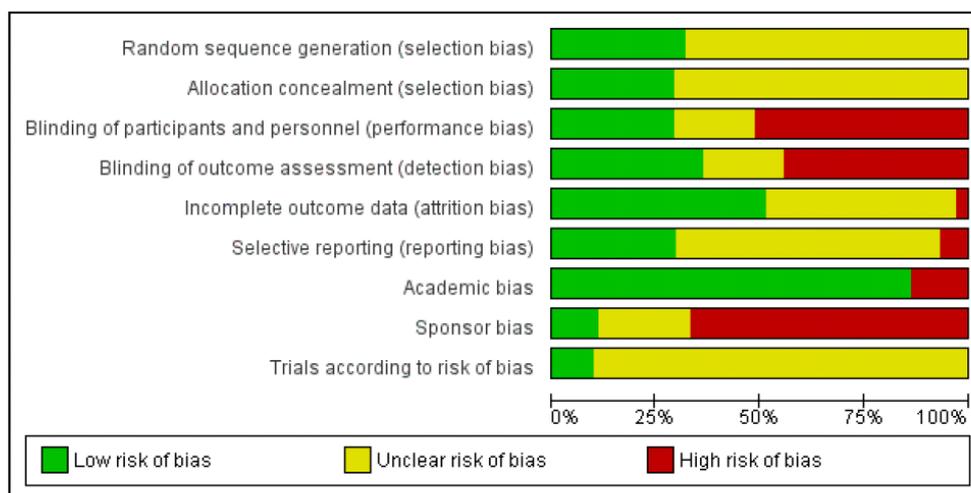
Cochrane Reviews

<p>Hemmingsen, 2013 [49]</p> <p>Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of sulphonylurea monotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Participants with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/ Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus firstgeneration sulphonylureas. <p>Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardiac or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events</p> <p>Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)</p> <p>Studienqualität/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p>
--	--

Ergebnisdarstellung

No study entirely free of bias, low proportion of studies with low risk of bias

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2				
Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	RR 1.46 (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.18 (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	RR 2.63 (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0. 7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.36 (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	RR 1.08 (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 0.81 (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer
Adverse events				
All adverse events Intervention vs. alpha-glucosidase inhibitors [30 weeks]	RR=0.63 (0.52 to 0.76)	2 (n=1,246)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop outs due to adverse events Intervention vs. alpha-glucosidase inhibitors [30 weeks]	RR=0.28 (0.12 to 0.67)	2 (n=1,246)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established

Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 0.98 (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 0.92 (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)		Results of the randomeffects model. Trial sequential analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	RR 0.96 (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs incretinbased control [52 weeks to 104 weeks]	RR 1.39 (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)		d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	RR 1.44 (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 1.47 (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 1.30 (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	RR 0.96 (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide	RR 0.97 (0.27 to	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor

[12 to 17 months]	3.53)			fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
<i>Composite</i>				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	RR 0.67 (0.48 to 0.93)	3 (n=3018)	low	Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	RR 0.91 (0.62 to 1.33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	RR 0.50 (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
<i>Non-fatal myocardial infarction</i>				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 1.02 (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 0.68 (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	RR 1.03 (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		
Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus				
Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	RR 0.88 (0.78 to	3 (n=510)		Trial sequential analysis showed that firm evidence

	0.99)		low	was not established
Drop-outs due to adverse events	RR 0.54 (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		
Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]				
<p>Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.</p>				
Fortsetzung Hemmingsen, 2013	Anmerkungen der Autoren <ul style="list-style-type: none"> • Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions. Fazit der Autoren <p>There is insufficient evidence from RCTs to support the decision as to whether to initiate sulphonyl urea monotherapy. Data on patient important outcomes are lacking. Therefore, large-scale and long-term randomised clinical trials with low risk of bias, focusing on patient-important outcomes are required.</p>			
Shyangdan, 2011 [98] Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung <p>To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.</p>			
	Methodik <p>Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2</p> <p>Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)</p> <p>Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1</p>			

analogue

Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events

Studiendauer: mind. 8 Wochen

Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)

Qualität der Studien/ Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

Ergebnisdarstellung:

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
A - Rosenstock 2009	?	?	+	+	+
E - Bergenstal 2010	+	+	+	+	+
E - Blevins 2011	+	?	-	+	+
E - Diamant 2010	+	+	-	+	+
E - Drucker 2008	?	?	-	+	+
Lixi - Ratner 2010	+	+	+	+	+
L - Kaku 2010	?	?	+	+	+
L - LEAD 1 Marre 2009	?	?	+	+	+
L - LEAD 2 Nauck 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 4 Zinman 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 5 Russell-J 2009	+	+	?	+	+
L - LEAD 6 Buse 2009	?	+	-	+	+
L - Pratley 2010	+	+	-	+	+
LY2189265 -Umpierrez 2011	+	?	+	+	+
L - Yang 2010	?	?	+	+	+
T - Nauck 2009	+	+	+	+	+
T - Ratner 2010	+	?	+	+	+

(Darstellung nur für Exanatide und Liraglutid)

Exanatide

Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial:

HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02).

Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001).

Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail

HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%, P < 0.00001).

Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009).

Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%).

Liraglutide

Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial

HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%).

Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials

HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001)

Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials

HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001)

Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis).

Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials

HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride.

GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1 trial

	<p><i>HbA1c</i>: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001).</p> <p><u>Summary:</u></p> <p>In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) levels by about 1%. Exenatide 2 mg once weekly and liraglutide 1.8 mg reduced it by 0.20% and 0.24% respectively more than insulin glargine. Exenatide 2 mg once weekly reduced HbA1c more than exenatide 10 µg twice daily, sitagliptin and pioglitazone. Liraglutide 1.8 mg reduced HbA1c by 0.33% more than exenatide 10 µg twice daily. Liraglutide led to similar improvements in HbA1c compared to sulphonylureas but reduced it more than sitagliptin and rosiglitazone.</p> <p>Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea.</p> <p>Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects</p> <p>GLP-1 agonists are effective in improving glycaemic control.</p>
<p>Swinnen, 2011[100]</p> <p>Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM typ 2</p> <p>Intervention: insulin detemir</p> <p>Komparator: insulin glargin</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht</p> <p>Studiendauer: >12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Ergebnisdarstellung</p>

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hollander 2008	+	+	-	?	+	-
Raskin 2009	?	?	-	?	-	-
Rosenstock 2008	+	+	-	-	+	-
Swinnen 2010a	+	+	-	?	-	-

HbA1c (4 trials, n=2250)

Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI - 0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies (P = 0.04, I2 = 64%).

Fasting glucose

Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I2 = 50%]

Overall hypoglycaemia

There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I²=0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to 1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I²= 83%).

Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252)

Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32)

Anmerkungen/Fazit der Autoren

	<p>Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twice daily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.</p>
--	---

Systematische Reviews

<p>Bennett, 2011 [5]</p> <p>(Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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?
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden.</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)</p> <p>Quality Assessmen/Risk of bias: RCT Jadad criteria</p> <p>Observations studies: development of a tool based on the recommendations in the Guide for Conducting Comparative Effectiveness Reviews</p> <p>27. Guide for Conducting Comparative Effectiveness Reviews. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p>

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., myocardial 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

	<p>occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Phung, 2010 [89]</p> <p>Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.</p> <p>Intervention: orale Antidiabetika</p> <p>Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin</p> <p>Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia</p> <p>Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)</p> <p>Quality assessment/Risk of Bias: Jaded scale</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p>

Table 2. Results of Traditional Meta-analysis Comparing Noninsulin Antidiabetic Drugs With Placebo on Change in HbA_{1c}, HbA_{1c} Goal Achieved, Change in Body Weight, and Overall Hypoglycemia

Group vs Placebo	% Change in HbA _{1c}		HbA _{1c} Goal Achieved		Change in Body Weight, kg		Overall Hypoglycemia	
	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)
All drugs	20	-0.79 (-0.90 to -0.68) ^a	10	2.56 (1.99 to 3.28) ^b	12	0.14 (-1.37 to 1.65) ^a	19	1.43 (0.89 to 2.30)
Sulfonylureas	3	-0.79 (-1.15 to -0.43) ^a	1	3.38 (2.02 to 5.83)	2	1.99 (0.86 to 3.12)	3	2.63 (0.76 to 4.55) ^a
Glinides	2	-0.71 (-1.24 to -0.18)	1	3.20 (1.47 to 7.58)	2	0.91 (0.35 to 1.46)	2	7.92 (1.45 to 43.21)
Thiazolidinediones	3	-1.00 (-1.62 to -0.38) ^b	1	1.69 (1.24 to 2.33)	1	2.30 (1.70 to 2.90)	2	2.04 (0.50 to 8.23)
AGIs	2	-0.65 (-1.11 to -0.19)	0	NA	1	-1.80 (-2.83 to -0.77)	2	0.60 (0.08 to 4.55)
DPP-4 inhibitors	8	-0.79 (-0.94 to -0.63) ^b	6	2.44 (1.78 to 3.33) ^b	4	-0.09 (-0.47 to 0.30) ^b	8	0.67 (0.30 to 1.50)
GLP-1 analogs	2	-0.99 (-1.19 to -0.78)	1	3.96 (2.37 to 6.79)	2	-1.76 (-2.90 to -0.62)	2	0.94 (0.42 to 2.12)

Abbreviations: AGIs, α -glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA_{1c}, glycated hemoglobin A_{1c}; NA, not applicable; RR, relative risk; WMD, weighted mean difference.
^a $p \leq 75\%$.
^b $p < 50\%$ -75%.

Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CI: 0.36-0.97); Thiazolidinedione (0.85; CI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA_{1c}-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo.

Body weight:

Thiazolidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CI: 0.98-3.17).

GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert.

	<p><u>Hypoglykämien:</u></p> <p>Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CI: 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.</p> <p>Sensitivity analysis:</p> <p>there was no significant change from results reported above when studies with a Jadad score of less than 3 were excluded from the analysis</p> <p>Fazit der Autoren:</p> <p>When added to maximal metformin therapy, all noninsulin antidiabetic drugs were associated with similar HbA1c reductions but differed in their associations with weight gain and risk of hypoglycemia.</p>
<p>Boussageon, 2012 [6]</p> <p>Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin</p> <p>Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</p> <p>Endpunkt: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)</p> <p>Quality assessment/risk of bias: Jadad scale</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin.

Table 1. Characteristics of Studies or Subgroups Included in the Meta-Analysis.

Study	Trial Characteristics				Patient Characteristics							
	Jadad Score Double-Blind (Yes/NO)	Participants <i>n</i> (Metaformin /Control)	Treatments	Follow-Up (Months)	Inclusion Criteria	Overweight	Primary End Point	Males (Percent)	Age (Years)	BMI (kg/m ²)	Duration of Diabetes (Years)	Initial HbA1c (Percent)
Teupe and Bergis [17]	3 N	100 (50/50)	M/diet	24	FPG 120–180 mmol/l	NS	Metabolic control	40	53.7	NA	NA	9
Hermann et al. [18]	4 Y	106 (72/34)	M+SU/Pbo+SU	6	FPG ≥6.7 mmol/l	NS	Glycaemia	63	60	NA	4	6.8
DeFronzo and Goodman, Protocol 1 [24]	4 Y	289 (143/146)	M/Pbo	29	Diet alone	Y	FPG	74	53	30	6	8.3
DeFronzo and Goodman, Protocol 2 [24]	4 Y	422 (213/209)	M+SU/SU	29	FPG >7.8 mmol/l	120%–170% of ideal	FPG	85	55	29	8	8.8
UKPDS 34(a) [3]	3 N	753 (342/411)	M/diet	128	FPG 6.1–15.0 mmol/l	Y	Clinical events	47	53	31.8	<1	7.1
UKPDS 34(b) [3]	3 N	537 (268/269)	M+SU/SU	78	FPG 6.1–15.0 mmol/l	Y+N	Clinical events	60	58	29.7	<1	7.5
Chiasson et al. [25]	4 Y	166 (83/83)	M/Pbo	36	HbA1c 7.2%–9.5%	NS	HbA1c	75	57	31.1	5.1	8.1
Horton et al. [19]	4 Y	350 (178/172)	M/Pbo	6	HbA1c 6.8%–11%	BMI 20–35	HbA1c	64	58.5	NA	NA	8.3
Hermann et al. [20]	4 Y	35 (16/19)	M+Pbo+I	12	HbA1c >reference+2%	Y	Glycaemia	54	57.5	NA	NA	8.9
Blonde et al. [23]	4 Y	486 (322/164)	Association M+SU/SU	4	HbA1c ≥7.4	BMI ≤40	HbA1c	57	56	30	7	9.6
Rachmani et al. [10]	Withdrawal trial, 3 N	393 (195/198)	M+UC/UC	48	NS	BMI 24–40	Clinical events	51	64	28.5	14.5	8.6
Hällsten et al. [21]	4 Y	29 (15/14)	M/Pbo	6	Newly diagnosed/diet-treated	NS	Muscle glucose uptake	66	58	NA	NA	6.6
Garber et al. [22]	4 Y	322 (171/151)	M+SU/Pbo+SU	4	HbA1c 7%–12%	BMI 20–40	HbA1c	44	55	31	NA	8.7
Cryer et al. (COSMIC) [11]	3 N	8,732 (7,227/1,505)	M+UC/UC	12	Suboptimally controlled	NS	Clinical events	50	57.7	30	4.8	NA
Kooy et al. (HOME) [16]	4 Y	390 (196/194)	M+Pbo+I	51	NS	NS	Clinical events	45.6	61.5	30	13	7.9

	<p>Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. sig. Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
<p>Goossen, 2012 [46]</p> <p>Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum</p> <p>Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)</p> <p>Studiendauer >18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) (<i>n=k.A.</i>)</p> <p>Quality assessment/risk of bias: random sequence generation, allocation concealment, efficacy analysis, dropout rate, investigator reported AEs, full AE data by SOC</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, solange 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). • Studienqualität: However, only 33 and 22% of studies, respectively, reported methods for random sequence generation and allocation concealment, so that selection bias cannot be excluded. Double-

	<p>blinding was maintained throughout all studies, and double-dummy techniques were employed as appropriate. Primary efficacy analysis was performed by the intention-to-treat principle in 86% of studies, and 93% described discontinuations due to adverse events. Investigator-rated adverse events were reported in 52% of studies, for the remainder, the assessment method of adverse events was not disclosed. The mean discontinuation rate was 21%.</p>
	<p>Fazit der Autoren: A large body of data supports the long-term safety of gliptin treatment and refutes an increased risk of infections. Further research is needed to clarify a possible link to asthenia, cardiac and vascular events. For combination therapy with insulin or insulin secretagogues, a careful choice of the agent used may limit the risk of hypoglycaemia.</p>
<p>Hemmingsen, 2012 [47] 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</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin und Insulin</p> <p>Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</p> <p>Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: following risk of bias domains: generation of the allocation sequence, allocation concealment, blinding of investigators and participants, blinding of outcome assessors, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other sources of bias</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • None of the trials had low risk of bias • 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 (RR 2,83; 95%KI 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 (MD -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.

	<p>Fazit der Autoren:</p> <p>There was no evidence or even a trend towards improved all cause mortality or cardiovascular mortality with metformin and insulin, compared with insulin alone in type 2 diabetes.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Karagiannis, 2012 [78]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung 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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</p> <p>Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien,</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Majority of the studies with high and unclear risk of bias (Appendix 2) • 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 Sulfonylharnstoffen (WMD: -1.92, -2.34; -1.49) als auch Pioglitazon (-2.96, -4.13; -1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den

Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, 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

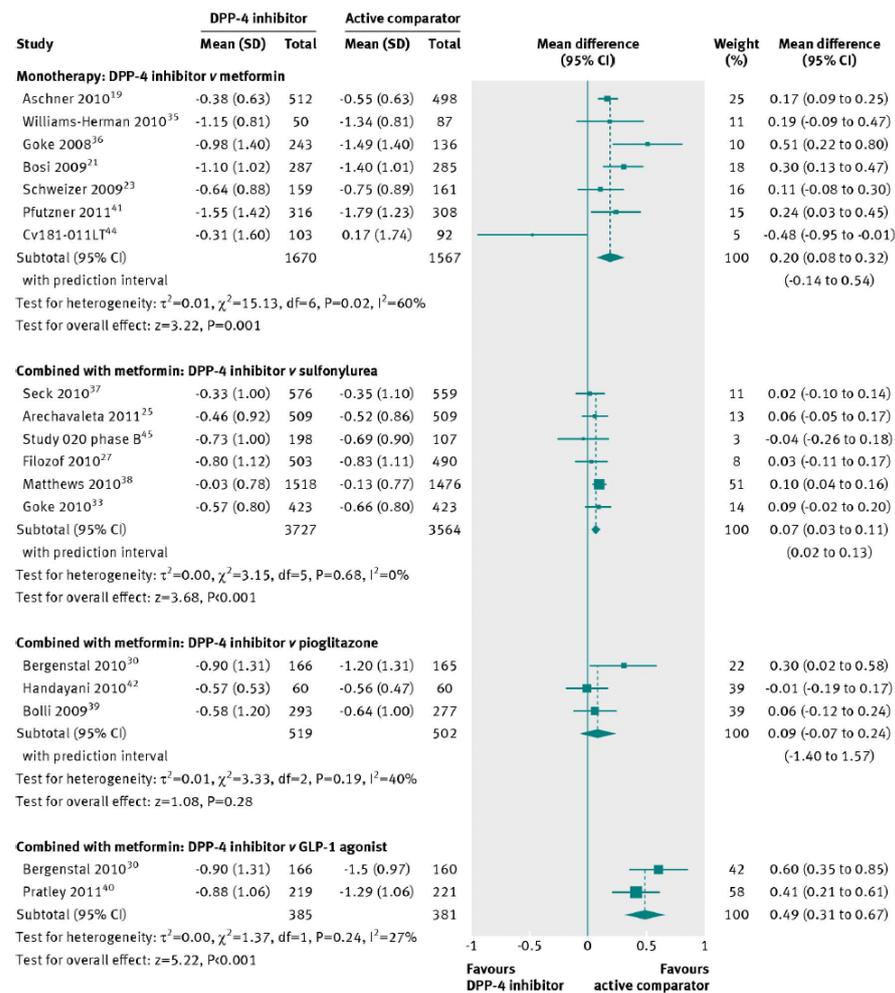


Fig 2 Weighted mean difference in change in HbA_{1c} (%) from baseline. Inverse variance random effects meta-analysis comparing DPP-4 inhibitors and other hypoglycaemic drugs

Study	DPP-4 inhibitor		Active comparator		Mean difference (95% CI)	Weight (%)	Mean difference (95% CI)
	Mean (SD)	Total	Mean (SD)	Total			
Monotherapy: DPP-4 inhibitor v metformin							
Aschner 2010 ¹⁹	-0.6 (2.73)	458	-1.9 (2.69)	446		28	1.30 (0.95 to 1.65)
Williams-Herman 2010 ³⁵	0.5 (4.33)	50	-2.4 (4.13)	81		11	2.90 (1.40 to 4.40)
Goke 2008 ³⁶	0.5 (6.24)	243	-2.5 (5.83)	136		13	3.00 (1.74 to 4.26)
Bosi 2009 ²¹	-0.6 (3.73)	287	-1.6 (3.71)	285		23	1.00 (0.39 to 1.61)
Schweizer 2009 ²³	-0.45 (2.52)	159	-1.25 (2.41)	161		25	0.80 (0.26 to 1.34)
Subtotal (95% CI)		1197		1109		100	1.50 (0.90 to 2.11) (-0.52 to 3.52)
with prediction interval							
Test for heterogeneity: $\tau^2=0.31, \chi^2=15.50, df=4, P=0.004, I^2=74\%$							
Test for overall effect: $z=4.87, P<0.001$							
Combined with metformin: DPP-4 inhibitor v sulfonylurea							
Seck 2010 ³⁷	-1.6 (5.27)	253	0.7 (5.36)	261		14	-2.30 (-3.22 to -1.38)
Archavaleta 2011 ²⁵	-0.8 (3.3)	465	1.2 (3.29)	461		28	-2.00 (-2.42 to -1.58)
Matthews 2010 ³⁸	-0.26 (4.32)	1539	1.19 (4.29)	1520		32	-1.45 (-1.76 to -1.14)
Goke 2010 ³³	-1.1 (3.5)	424	1.1 (3.51)	426		26	-2.20 (-2.67 to -1.73)
Subtotal (95% CI)		2681		2668		100	-1.92 (-2.34 to -1.49) (-3.70 to -0.14)
with prediction interval							
Test for heterogeneity: $\tau^2=0.12, \chi^2=9.80, df=3, P=0.02, I^2=69\%$							
Test for overall effect: $z=8.80, P<0.001$							
Combined with metformin: DPP-4 inhibitor v pioglitazone							
Bolli 2009 ³⁹	0.21 (3.25)	293	2.61 (4.16)	277		54	-2.40 (-3.02 to -1.78)
Bergental 2010 ³⁰	-0.8 (4.27)	166	2.8 (3.93)	165		46	-3.60 (-4.48 to -2.72)
Subtotal (95% CI)		459		442		100	-2.96 (-4.13 to -1.78)
Test for heterogeneity: $\tau^2=0.57, \chi^2=4.77, df=1, P=0.03, I^2=79\%$							
Test for overall effect: $z=4.94, P<0.001$							
Combined with metformin: DPP-4 inhibitor v GLP-1 agonist							
Bergental 2010 ³⁰	-0.8 (4.27)	166	-2.3 (3.87)	160		49	1.50 (0.62 to 2.38)
Pratley 2011 ⁴⁰	-1.16 (4.61)	219	-2.78 (4.63)	221		51	1.62 (0.76 to 2.48)
Subtotal (95% CI)		385		381		100	1.56 (0.94 to 2.18)
Test for heterogeneity: $\tau^2=0.00, \chi^2=0.04, df=1, P=0.85, I^2=0\%$							
Test for overall effect: $z=4.95, P<0.001$							

Fig 4 Weighted mean difference in change in body weight (kg) from baseline. Inverse variance random effects meta-analysis comparing DPP-4 inhibitors and other hypoglycaemic drugs

Anmerkungen/Fazit der Autoren

In patients with type 2 diabetes who do not achieve the glycaemic targets with metformin alone, DPP-4 inhibitors can lower HbA1c, in a similar way to sulfonylureas or pioglitazone, with neutral effects on body weight

Anmerkung FB-Med:

- 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

[4]

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

Population: Pat. mit DM Typ 2

Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren

Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht

Studiendauer ≥12 Wochen

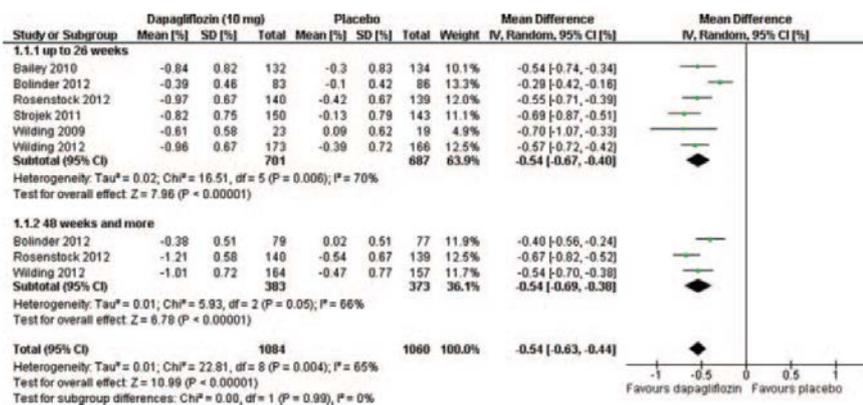
	<p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: judgement of study quality via discontinuation rates, medication changes prior baseline, baseline differences, blinding, analysis method</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).

	<p>A</p> <p>Mean HbA_{1c} Difference (95% CI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Mean HbA_{1c} Difference (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Exenatide BID</td><td>-1.10 [-1.22 to -0.99]</td></tr> <tr><td>Exenatide QW</td><td>-1.59 [-1.70 to -1.48]</td></tr> <tr><td>Liraglutide</td><td>-1.27 [-1.41 to -1.13]</td></tr> <tr><td>Alogliptin</td><td>-0.69 [-0.85 to -0.54]</td></tr> <tr><td>Linagliptin</td><td>-0.60 [-0.75 to -0.46]</td></tr> <tr><td>Saxagliptin</td><td>-0.68 [-0.78 to -0.57]</td></tr> <tr><td>Sitagliptin</td><td>-0.67 [-0.75 to -0.60]</td></tr> <tr><td>Vildagliptin</td><td>-1.06 [-1.48 to -0.64]</td></tr> </tbody> </table> <p>HbA_{1c} Change (%)</p> <p>B</p> <p>Mean FPG Difference (95% CI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Mean FPG Difference (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Exenatide BID</td><td>-1.16 [-1.35 to -0.97]</td></tr> <tr><td>Exenatide QW</td><td>-2.12 [-2.28 to -1.96]</td></tr> <tr><td>Liraglutide</td><td>-1.82 [-2.07 to -1.57]</td></tr> <tr><td>Alogliptin</td><td>-0.97 [-1.27 to -0.67]</td></tr> <tr><td>Linagliptin</td><td>-1.04 [-1.59 to -0.49]</td></tr> <tr><td>Saxagliptin</td><td>-0.73 [-0.95 to -0.50]</td></tr> <tr><td>Sitagliptin</td><td>-0.87 [-0.98 to -0.77]</td></tr> <tr><td>Vildagliptin</td><td>-1.57 [-2.23 to -0.90]</td></tr> </tbody> </table> <p>FPG Change (mmol/L)</p> <p>C</p> <p>Mean Weight Difference (95% CI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Mean Weight Difference (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Exenatide BID</td><td>-2.03 [-2.46 to -1.60]</td></tr> <tr><td>Exenatide QW</td><td>-2.41 [-2.83 to -1.99]</td></tr> <tr><td>Liraglutide</td><td>-2.29 [-2.99 to -1.59]</td></tr> <tr><td>Alogliptin</td><td>-0.30 [-0.90 to +0.30]</td></tr> <tr><td>Saxagliptin</td><td>-0.64 [-1.11 to -0.16]</td></tr> <tr><td>Sitagliptin</td><td>-0.29 [-0.61 to +0.03]</td></tr> <tr><td>Vildagliptin</td><td>-0.16 [-0.92 to +0.60]</td></tr> </tbody> </table> <p>Weight Change (kg)</p> <p>Overall mean changes from baseline in (A) hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), (B) fasting plasma glucose (FPG), and (C) weight with the use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) or dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4) inhibitors at the highest maintenance doses evaluated in this meta-analysis and systemic review of the efficacy of incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus.</p>	Treatment	Mean HbA _{1c} Difference (95% CI)	Exenatide BID	-1.10 [-1.22 to -0.99]	Exenatide QW	-1.59 [-1.70 to -1.48]	Liraglutide	-1.27 [-1.41 to -1.13]	Alogliptin	-0.69 [-0.85 to -0.54]	Linagliptin	-0.60 [-0.75 to -0.46]	Saxagliptin	-0.68 [-0.78 to -0.57]	Sitagliptin	-0.67 [-0.75 to -0.60]	Vildagliptin	-1.06 [-1.48 to -0.64]	Treatment	Mean FPG Difference (95% CI)	Exenatide BID	-1.16 [-1.35 to -0.97]	Exenatide QW	-2.12 [-2.28 to -1.96]	Liraglutide	-1.82 [-2.07 to -1.57]	Alogliptin	-0.97 [-1.27 to -0.67]	Linagliptin	-1.04 [-1.59 to -0.49]	Saxagliptin	-0.73 [-0.95 to -0.50]	Sitagliptin	-0.87 [-0.98 to -0.77]	Vildagliptin	-1.57 [-2.23 to -0.90]	Treatment	Mean Weight Difference (95% CI)	Exenatide BID	-2.03 [-2.46 to -1.60]	Exenatide QW	-2.41 [-2.83 to -1.99]	Liraglutide	-2.29 [-2.99 to -1.59]	Alogliptin	-0.30 [-0.90 to +0.30]	Saxagliptin	-0.64 [-1.11 to -0.16]	Sitagliptin	-0.29 [-0.61 to +0.03]	Vildagliptin	-0.16 [-0.92 to +0.60]
Treatment	Mean HbA _{1c} Difference (95% CI)																																																				
Exenatide BID	-1.10 [-1.22 to -0.99]																																																				
Exenatide QW	-1.59 [-1.70 to -1.48]																																																				
Liraglutide	-1.27 [-1.41 to -1.13]																																																				
Alogliptin	-0.69 [-0.85 to -0.54]																																																				
Linagliptin	-0.60 [-0.75 to -0.46]																																																				
Saxagliptin	-0.68 [-0.78 to -0.57]																																																				
Sitagliptin	-0.67 [-0.75 to -0.60]																																																				
Vildagliptin	-1.06 [-1.48 to -0.64]																																																				
Treatment	Mean FPG Difference (95% CI)																																																				
Exenatide BID	-1.16 [-1.35 to -0.97]																																																				
Exenatide QW	-2.12 [-2.28 to -1.96]																																																				
Liraglutide	-1.82 [-2.07 to -1.57]																																																				
Alogliptin	-0.97 [-1.27 to -0.67]																																																				
Linagliptin	-1.04 [-1.59 to -0.49]																																																				
Saxagliptin	-0.73 [-0.95 to -0.50]																																																				
Sitagliptin	-0.87 [-0.98 to -0.77]																																																				
Vildagliptin	-1.57 [-2.23 to -0.90]																																																				
Treatment	Mean Weight Difference (95% CI)																																																				
Exenatide BID	-2.03 [-2.46 to -1.60]																																																				
Exenatide QW	-2.41 [-2.83 to -1.99]																																																				
Liraglutide	-2.29 [-2.99 to -1.59]																																																				
Alogliptin	-0.30 [-0.90 to +0.30]																																																				
Saxagliptin	-0.64 [-1.11 to -0.16]																																																				
Sitagliptin	-0.29 [-0.61 to +0.03]																																																				
Vildagliptin	-0.16 [-0.92 to +0.60]																																																				
<p>Zhang, 2014</p> <p>[110]</p> <p>Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV</p>	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>All of the incretin-based therapies in the present meta-analysis were associated with significant reductions from baseline in HbA_{1c}, and FPG.</p> <p>Anmerkung FB-Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien • Keine Langzeitwirkungen untersucht <p>Fragestellung</p> <p>In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM.</p> <p>Methodik</p>																																																				

<p>inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.</p>	<p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of Bias: Jadad scale</p>
	<p>HbA1c change, 12 trials (n=6772)</p> <p>the mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, p<0.0001.</p> <p>When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03.</p> <p>Body weight, 12 trials (n=9502)</p> <p>Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, p<0.0001.</p> <p>Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)</p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors</p> <p>total adverse events, 12 trials (n=9840)</p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors</p>
	<p>Fazit der Autoren</p> <p>Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥4 years) to see which one is more desirable.</p> <p>Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.</p>
<p>Zhang, 2014 [109]</p> <p>Combinational therapy with</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and überforms a meta-analysis of RCTs in order to assess</p>

metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse	various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.				
	Methodik				
	<p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET)</p> <p>Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo-MET)</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale</p>				
Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo					
HbA1c					
	duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)
	After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%
	After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%
	After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%
Body weight					
	duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)
	After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88]	<0.00001	35%
	After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%
	After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%

	<p>Adverse event: The prevalence of 'at least one study-related AE' was 13% in the control group and 18% in the treated group</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.</p>
<p>Clar, 2012</p> <p>[11]</p> <p>Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt)</p> <p>Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins,</p> <p>Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Chnage in weight, BMI, change in QoL</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451)</p> <p>Qualitätsbewertung/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p><u>HbA1C</u></p> <p>Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)</p> <p>Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) -0.54% (95% CI -0.67% to -0.40%, p<0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity.</p> <p>Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)</p> <p>There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by -0.52% (95% CI -0.60% to -0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥1500 mg/day)</p>



Meta-analysis for HbA1c change from baseline, 10 mg dapagliflozin versus placebo.

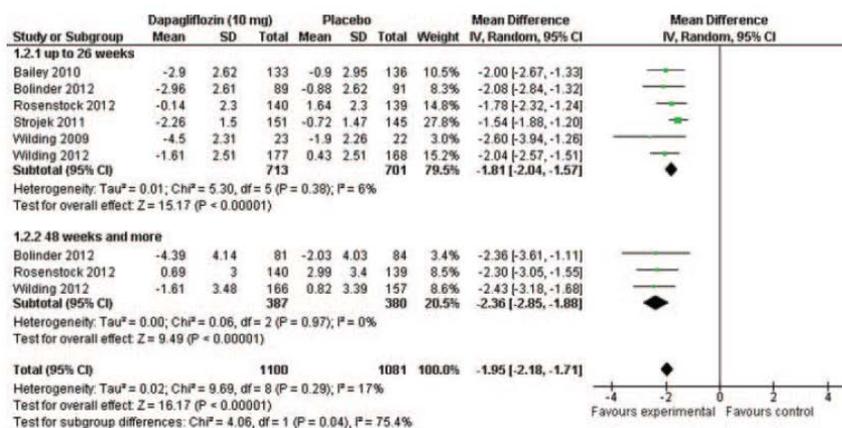
Weight

Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)

Dapagliflozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by -1.81 kg (WMD, 95% CI -2.04 to -1.57 , $p < 0.00001$, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment.

Dapagliflozin vs Glipizide (1 trial n=451)

Weight decreased by -3.22 kg (95% CI -3.56 to -2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by $+1.44$ kg (95% CI $+1.09$ to $+1.78$) in the glipizide arm ($p < 0.0001$ between groups).



Meta-analysis for weight change from baseline, 10 mg dapagliflozin versus placebo.

Table 2 Study quality—risk-of-bias assessment									
Study	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Adequate handling of incomplete outcome data	Total drop out from drug assignment	No selective reporting	Groups comparable at baseline	Adequate power	Funder
<i>Dapagliflozin</i> <i>Bailey et al</i> ⁸	Yes	Yes	Yes (double blind)	Yes—last observation carried forward	12%	Yes	Yes	Yes—0.5% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
<i>Bolinder et al</i> ⁷ / <i>Ljunggren et al</i> ¹⁰	Yes	Yes	Yes (double blind)	Yes—last observation carried forward	7.1%	Yes	Yes	Unclear for primary endpoint, 2% BMD difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
<i>Nauck et al</i> ¹¹	Yes	Yes	Yes (double blind and double dummy)	Yes—last observation carried forward	22.1%	Yes	Yes	Yes—0.35% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
<i>Rosenstock et al</i> ¹²	Not reported	Not reported	Yes (double blind)	Not reported	8% at 24 weeks, 19% at 48 weeks	Yes	Unclear	Not reported	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
<i>Strojek et al</i> ¹³	Yes	Yes	Yes (double blind and double dummy)	Yes—last observation carried forward	8.5%	Yes	Yes	Yes—0.5% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
<i>Wilding et al</i> ⁴	Not reported	Not reported	Yes (single blind during lead in, double blind during study)	Yes—last observation carried forward	7%	Yes	Partially: matched for patient demographics, not for prior medications	HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
<i>Wilding et al</i> ¹⁵	Yes	Yes	Yes (double blind and double dummy)	Yes—last observation carried forward	11% at 24 weeks, 15.5% at 48 weeks	Yes	Yes	Yes—0.5% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
<i>Canagliflozin</i> <i>Rosenstock et al</i> ⁹	Not reported	Not reported	Yes (double blind)	Yes—last observation carried forward	10.9%	Yes	Yes	Yes—0.55% HbA1c difference detectable	Janssen Global Services

Anmerkungen/Fazit der Autoren

There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract.

Dapagliflozin appears effective in reducing HbA1c and weight in type 2 diabetes.

Du, 2013[13]

Comparative effects of

Fragestellung

The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.

<p>sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis</p>	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race)</p> <p>Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b)</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: following criteria used: randomization, allocation concealment, blinding, and intention to-treat (ITT) analysis</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Studienqualität und risk of bias:</p>
--	--

Table 1. Characteristics of the included studies (sitagliptin and metformin) in adults with type 2 diabetes.

Study	Participants			Methodological quality				Intervention			
	N sitagliptin/ metformin group	Age sitagliptin/ metformin group	Withdrawal sitagliptin/ metformin group	Course of treatment	Randomization	Blinding	Concealment	Baseline comparable	ITT	Sitagliptin	Metformin
Russell Jones <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵	163/246	52 ± 11/54 ± 11	23/33	26 week	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	100 mg qd	2000 mg qd
Williams-Herman <i>et al.</i> , 2011 ¹⁶	55/59	51.8 ± 9.8/53.8 ± 9.6	22/13	24 week	Yes	Yes	NR	Yes	NR	100 mg qd	1000 mg bid
Aschner <i>et al.</i> , 2009 ¹⁷	528/522	NR	61/75	24 week	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	100 mg qd	1000 mg bid
Derosa <i>et al.</i> , 2009 ¹⁸	75/76	57 ± 5/58 ± 6	6/8	12 month	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	100 mg qd + pioglitazone	850 mg bid + pioglitazone
Goldstein <i>et al.</i> , 2007 ¹⁹	NR	NR	NR	24 week	Yes	Yes	NR	Yes	NR	100 mg qd	1000 mg bid
Dan <i>et al.</i> , 2012 ²⁰	29/27	55 ± 12.5/54 ± 13.2	0/0	12 week	Yes	NR	NR	Yes	NR	100 mg qd	1000 mg bid
Wan-Jun <i>et al.</i> , 2012 ²¹	15/15	59 ± 10/57 ± 8	0/0	8 week	Yes	NR	NR	Yes	NR	100 mg qd	500 mg bid

N, number of participants; ITT, intent-to-treat population; qd, once daily; bid, twice daily; tid, three times daily; NR, not reported.

HbA1c (7 trials n=1881)

no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI=-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies.

Fasting plasma glucose (7 trials n=1881)

There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32).

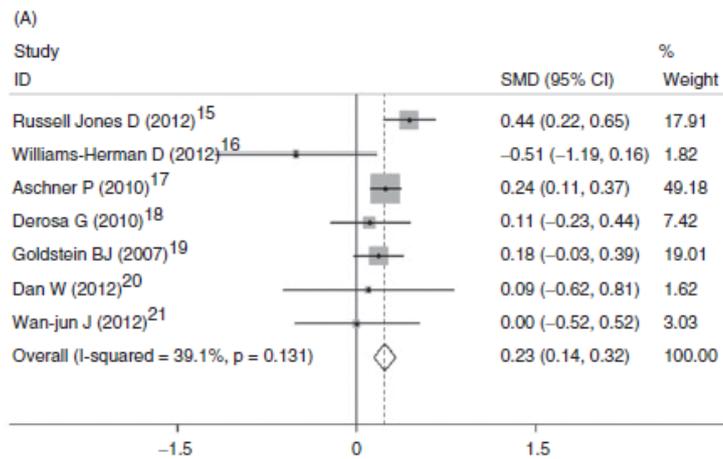
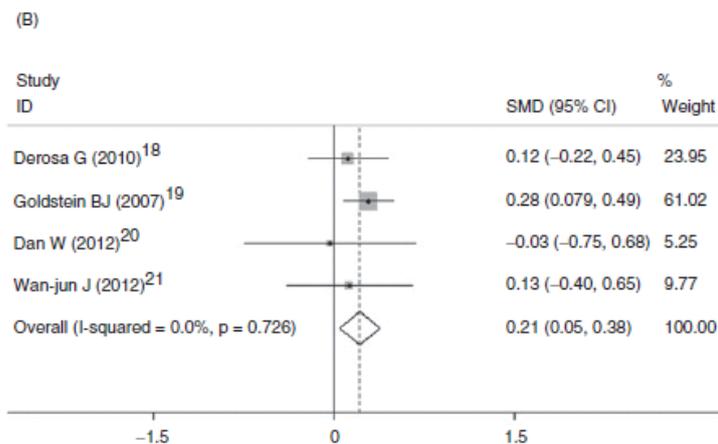


Figure 3. Effect of sitagliptin or metformin on (A) fasting plasma glucose and

Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575)

Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38).



and (B) postprandial plasma glucose in T2DM patients.

BMI (3 trials n= 243)

No significant difference existed in the influence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI= - 0.01, 0.54).

HOMA-IR (3 trials n=1403)

HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.

(A)

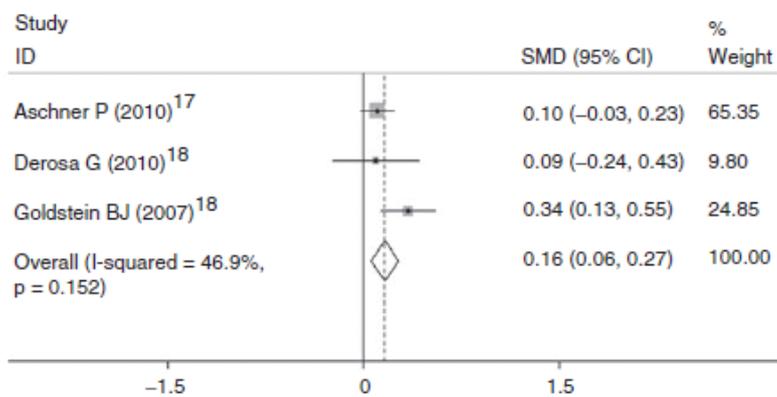


Figure 5. Effect of sitagliptin or metformin on (A) HOMA-IR and (B) HOMA-β i

HOMA-β (4 trials n=1442)

HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose (mmol/L)-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI= - 0.15, 0.04)

Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.

Anmerkung FB-Med:

Keine Langzeitfolgen untersucht (längstes Folluw-up 12 Monate)

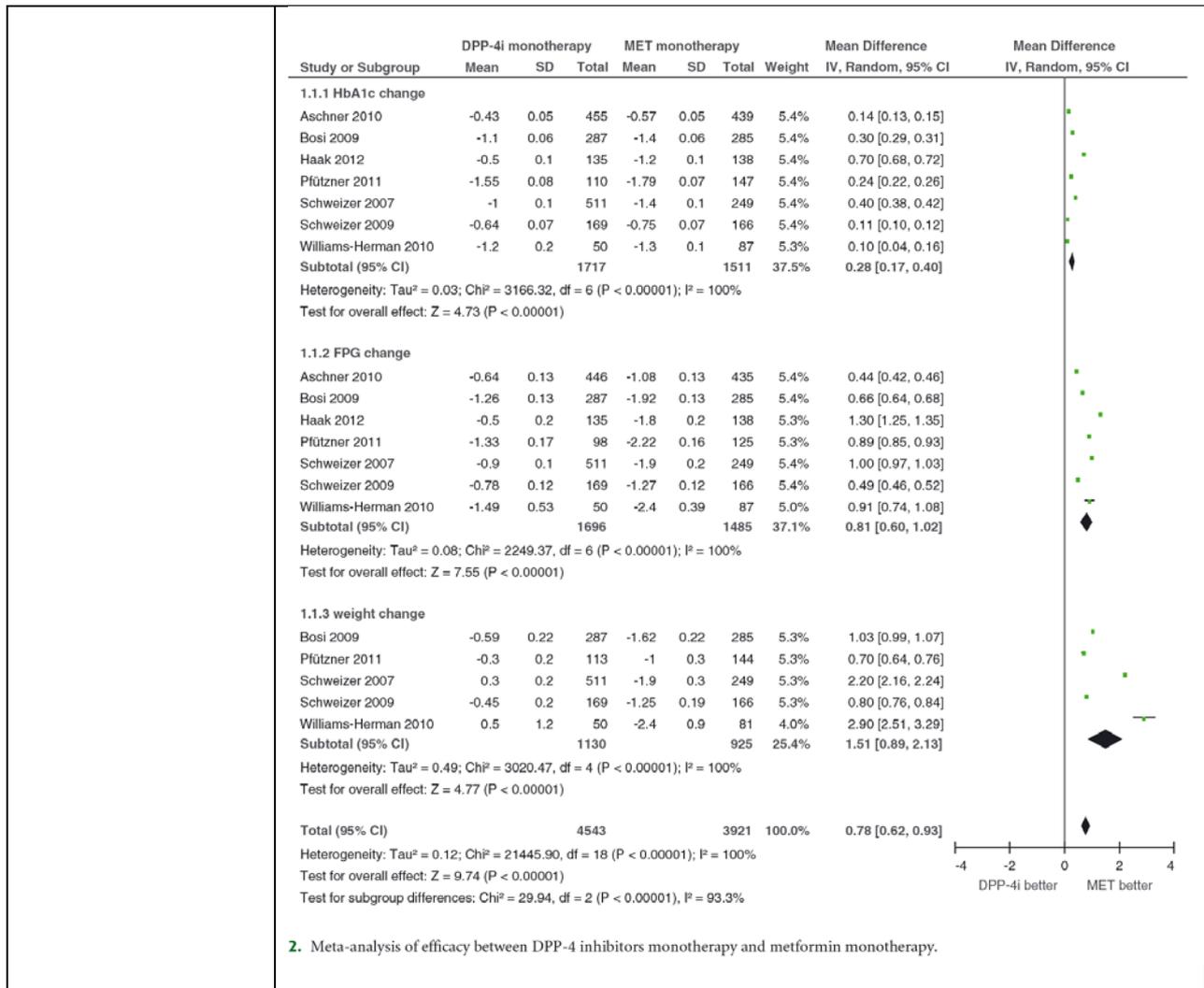
Wu, 2013[105]

Efficacy and safety of

Fragestellung

This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2

dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	diabetes mellitus.																																																																																										
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events</p> <p>Studiendauer: >12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale</p>																																																																																										
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Region</th> <th>Mean age (years)</th> <th>Men</th> <th>DPP-4 inhibitors monotherapy daily dose</th> <th>DPP-4 inhibitors plus MET combination therapy daily dose</th> <th>MET monotherapy daily dose</th> <th>Study Duration (weeks)</th> <th>Study size</th> <th>Jadad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pfützner [9]</td> <td>multiregional</td> <td>52</td> <td>50%</td> <td>SAXA 10 mg</td> <td>SAXA 10 mg + MET 500 mg</td> <td>500 mg</td> <td>76</td> <td>1306</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Aschner [10]</td> <td>multiregional</td> <td>56</td> <td>48%</td> <td>SITA 100 mg</td> <td></td> <td>2000 mg</td> <td>24</td> <td>1050</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Williams-Herman [11]</td> <td>multiregional</td> <td>54</td> <td>50%</td> <td>SITA 100 mg</td> <td>SITA 100 mg + MET 2000 mg</td> <td>2000 mg</td> <td>104</td> <td>1091</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Reasner [12]</td> <td>multiregional</td> <td>50</td> <td>57%</td> <td></td> <td>SITA 100 mg + MET 2000 mg</td> <td>2000 mg</td> <td>18</td> <td>1246</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Bosi [13]</td> <td>multiregional</td> <td>53</td> <td>59%</td> <td>VILD 100 mg</td> <td>VILD 100 mg + MET 2000 mg</td> <td>2000 mg</td> <td>24</td> <td>1179</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Schweizer [14]</td> <td>multiregional</td> <td>53</td> <td>54%</td> <td>VILD 100 mg</td> <td></td> <td>2000 mg</td> <td>52</td> <td>780</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Schweizer [15]</td> <td>multiregional</td> <td>71</td> <td>48%</td> <td>VILD 100 mg</td> <td></td> <td>1500 mg</td> <td>24</td> <td>335</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Haak [16]</td> <td>multiregional</td> <td>55</td> <td>53%</td> <td>LINA 5 mg</td> <td>LINA 5 mg + MET 2000 mg</td> <td>2000 mg</td> <td>24</td> <td>791</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>DPP-4, peptidyl peptidase-4; MET, metformin; SAXA, saxagliptin; SITA, stagliptin; VILD, vildagliptin; LINA, linagliptin.</p> <p><u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u></p> <p>HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001]]</p> <p>FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001]</p> <p>Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001]</p> <p>adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)]</p> <p>Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p<0.00001]</p>	Study	Region	Mean age (years)	Men	DPP-4 inhibitors monotherapy daily dose	DPP-4 inhibitors plus MET combination therapy daily dose	MET monotherapy daily dose	Study Duration (weeks)	Study size	Jadad	Pfützner [9]	multiregional	52	50%	SAXA 10 mg	SAXA 10 mg + MET 500 mg	500 mg	76	1306	4	Aschner [10]	multiregional	56	48%	SITA 100 mg		2000 mg	24	1050	5	Williams-Herman [11]	multiregional	54	50%	SITA 100 mg	SITA 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	104	1091	5	Reasner [12]	multiregional	50	57%		SITA 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	18	1246	5	Bosi [13]	multiregional	53	59%	VILD 100 mg	VILD 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	24	1179	2	Schweizer [14]	multiregional	53	54%	VILD 100 mg		2000 mg	52	780	3	Schweizer [15]	multiregional	71	48%	VILD 100 mg		1500 mg	24	335	4	Haak [16]	multiregional	55	53%	LINA 5 mg	LINA 5 mg + MET 2000 mg	2000 mg	24	791	4
Study	Region	Mean age (years)	Men	DPP-4 inhibitors monotherapy daily dose	DPP-4 inhibitors plus MET combination therapy daily dose	MET monotherapy daily dose	Study Duration (weeks)	Study size	Jadad																																																																																		
Pfützner [9]	multiregional	52	50%	SAXA 10 mg	SAXA 10 mg + MET 500 mg	500 mg	76	1306	4																																																																																		
Aschner [10]	multiregional	56	48%	SITA 100 mg		2000 mg	24	1050	5																																																																																		
Williams-Herman [11]	multiregional	54	50%	SITA 100 mg	SITA 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	104	1091	5																																																																																		
Reasner [12]	multiregional	50	57%		SITA 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	18	1246	5																																																																																		
Bosi [13]	multiregional	53	59%	VILD 100 mg	VILD 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	24	1179	2																																																																																		
Schweizer [14]	multiregional	53	54%	VILD 100 mg		2000 mg	52	780	3																																																																																		
Schweizer [15]	multiregional	71	48%	VILD 100 mg		1500 mg	24	335	4																																																																																		
Haak [16]	multiregional	55	53%	LINA 5 mg	LINA 5 mg + MET 2000 mg	2000 mg	24	791	4																																																																																		



2. Meta-analysis of efficacy between DPP-4 inhibitors monotherapy and metformin monotherapy.

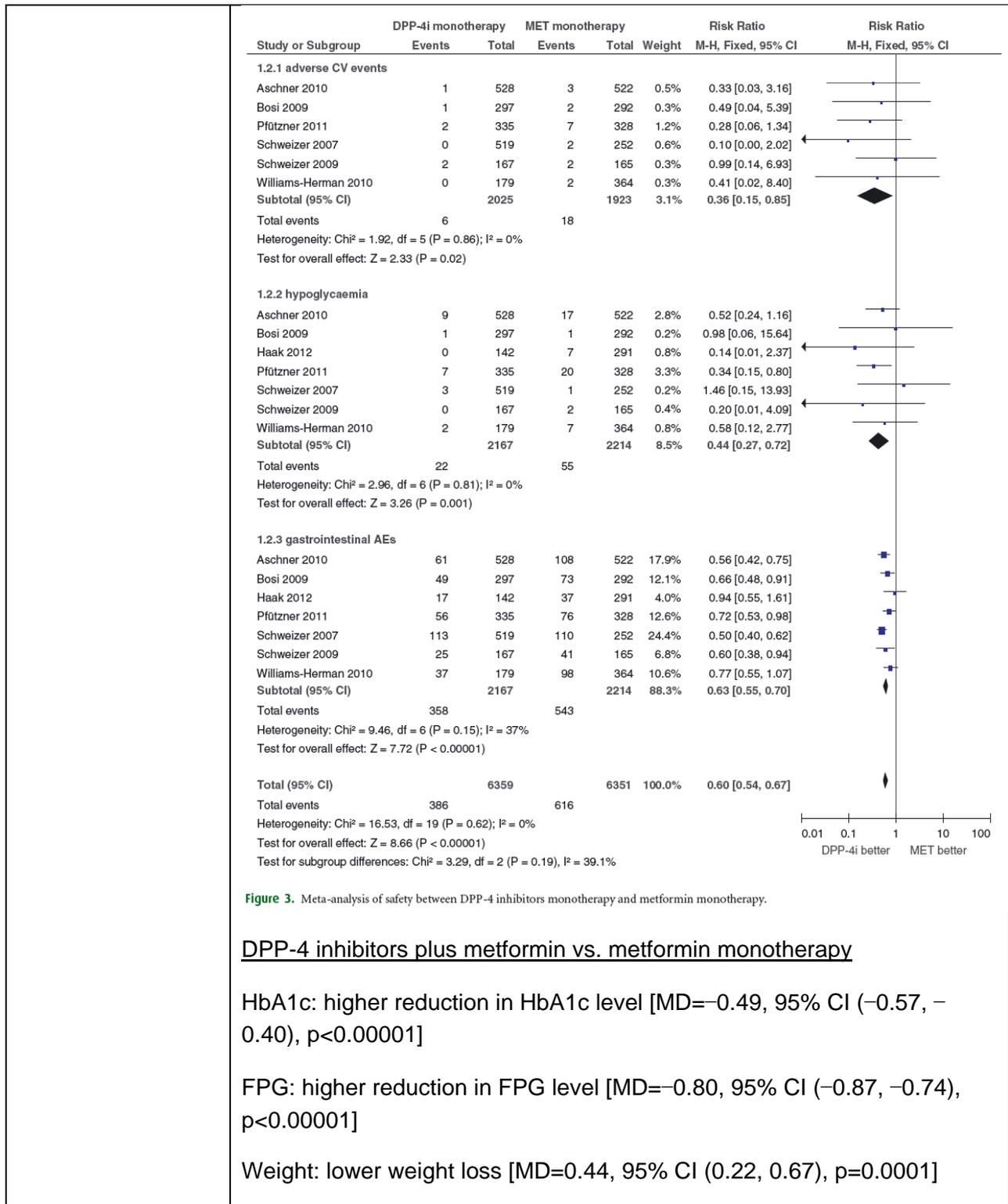


Figure 3. Meta-analysis of safety between DPP-4 inhibitors monotherapy and metformin monotherapy.

DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy

HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=-0.49, 95% CI (-0.57, -0.40), p<0.00001]

FPG: higher reduction in FPG level [MD=-0.80, 95% CI (-0.87, -0.74), p<0.00001]

Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]

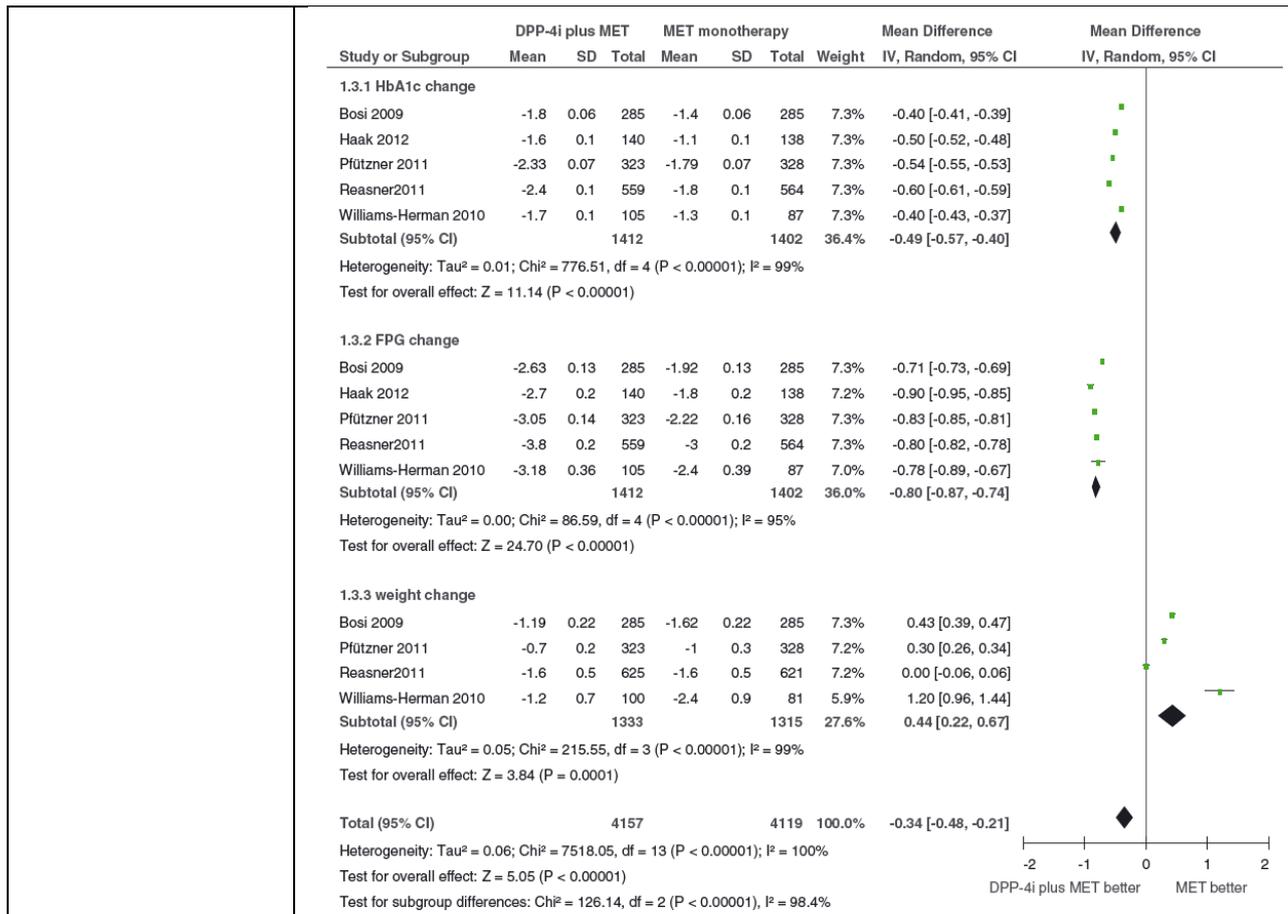


Figure 4. Meta-analysis of efficacy between DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy and metformin monotherapy.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP-4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.

Anmerkung FB-Med:

Sehr unterschiedliche Follow-up Zeiten: zw. 18 und 104 Wochen, keine Langzeitfolgen

Zhuang, 2013 [112]
A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine

Fragestellung

This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DM by using meta-analysis.

Methodik

Population: Pat mit DM Typ 2

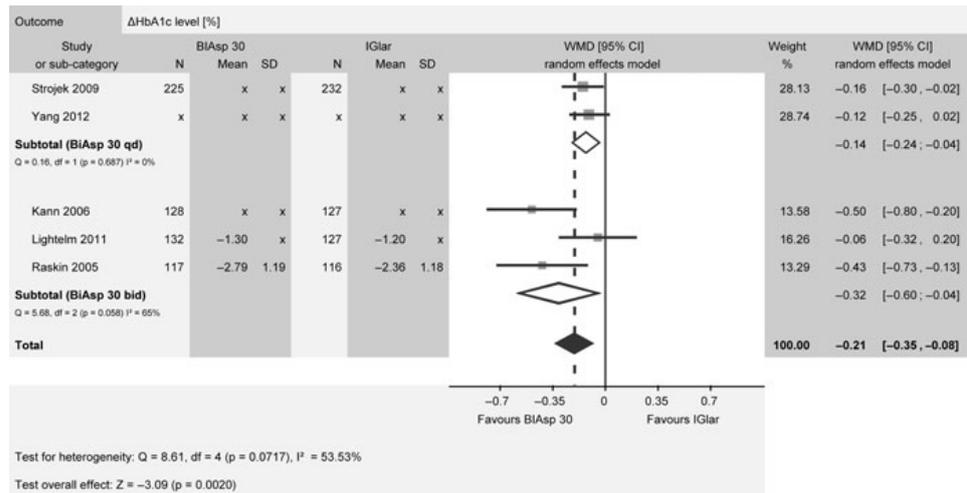
<p>and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FBG</p> <p>Studiendauer: >24 Wochen</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Variety of HbA1c (3 trials)</i></p> <p>OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic glycated hemoglobin were 0.03 [95% CI -0.08, 0.15]; not statistically significant (p = 0.57).</p> <p><i>Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials)</i></p> <p>The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [-0.10,0.47], separately; no significantly statistical difference (p = 0.21).</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.</p>
<p>Rys, 2014 [95]</p> <p>A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>We performed a systematic review to compare glycaemic control and selected clinical outcomes in T2DM patients inadequately controlled with OADs whose treatment was intensified by adding biphasic insulin aspart (BIAsp 30) or insulin glargine (IGlar).</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: BIAsp 30 (qd or bid) versus IGlar, both administered with OADs (all types of OADs, administered either in monotherapy or combined treatment, were considered eligible)</p> <p>Endpunkt: glycemic control,</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): March 2013</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 5 RCTs (n=1758)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad criteria</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung:</p>

Studies were of low to moderate quality

Glycemic control

HbA1c:

- a difference in favour of BIAsp 30 [WMD = -0.21% (-0.35; -0.08)];
- substantial between-study heterogeneity ($p = 0.072$; $I^2 = 54%$): main sources of heterogeneity were difference between studies in the number of daily injections of BIAsp 30 and the imbalanced OAD treatment between groups in the study by Ligthelm et al.



Fasting plasma glucose

- No difference between both BIAsp 30 and IGlAr groups

Meal prandial glucose

- significantly lower mean prandial glucose increment in the BIAsp 30 group compared with the IGlAr group [WMD = -14.70 mg/dl (-20.09; -9.31)] with no statistically significant heterogeneity

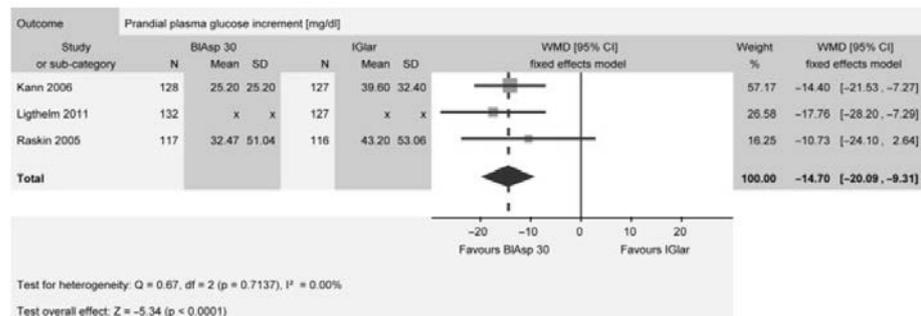


Figure 4 Weighted mean difference in mean prandial glucose increment between BIAsp 30 and IGlAr

Hypoglycemia

- No significant difference between both treatments (2 studies), high degree of heterogeneity

Weight gain

	<ul style="list-style-type: none"> • larger weight gain after BIAsp 30 treatment [WMD = 1.78 kg (1.04; 2.52)] as compared with IGlar when administered with Metformin <p><u>Safety assessment</u></p> <p><i>Adverse events</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • slightly greater proportion of patients experiencing at least one adverse event in the BIAsp 30 group compared with the IGlar group [60% vs. 53%; OR = 1.32 (1.02; 1.71)]. • No significant heterogeneity <p><i>Withdrawal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference was found <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>BIAsp 30 added to OAD therapy results in a better glycaemic control as compared with IGlar in T2DM patients. BIAsp 30 use is associated with slightly larger weight gain but no rise in risk of severe hypoglycaemic episodes.</p> <p>Anmerkung FB-Med:</p> <p>Stratifizierung nach Anzahl der Injektionen pro Tag und Ausschluss der Studie Ligthelm et al. zeigte ähnliche/vergleichbare (stat. sign.) Resultate zur glykämischer Kontrolle (HbA1c)</p>
<p>Simpson, 2015 [99]</p> <p>Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>Since tissue selectivity and risk of hypoglycaemia differ among sulfonylureas, we aimed to assess whether mortality and the risk of cardiovascular events also varies</p> <p>Methodik:</p> <p>Population: adults with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: comparison between two sulfonylurea</p> <p>Endpunkt: all-cause deaths, cardiovascular-related deaths, or myocardial infarctions</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): inception to June 11, 2014</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 24 studies; [18 studies (n=167 327) all-cause mortality]</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: 27-item Downs and Black49 checklist</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p><u>Network-Metaanalysis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 970 (9%) of 167 327 patients in 18 studies died: 841 (4%) of 19 334 gliclazide users, 5482 (11%) of 49 389 glimepiride users, 2106

(15%) of 14 464 glipizide users, 5296 (7%) of 77 169 glibenclamide users, 1066 (17%) of 6187 tolbutamide users, and 179 (23%) of 784 chlorpropamide users.

- Inconsistency was low for the network meta-analysis of all-cause mortality, and the relative risk of death compared with glibenclamide was:
 - 0.65 (95% credible interval 0.53–0.79) for gliclazide,
 - 0.83 (0.68–1.00) for glimepiride,
 - 0.98 (0.80–1.19) for glipizide,
 - 1.13 (0.90–1.42) for tolbutamide, and
 - 1.34 (0.98–1.86) for chlorpropamide.
- Similar associations were noted for cardiovascular-related mortality: the relative risk compared with glibenclamide was
 - 0.60 (95% credible interval 0.45–0.84) for gliclazide,
 - 0.79 (0.57–1.11) for glimepiride,
 - 1.01 (0.72–1.43) for glipizide,
 - 1.11 (0.79–1.55) for tolbutamide, and
 - 1.45 (0.88–2.44) for chlorpropamide.

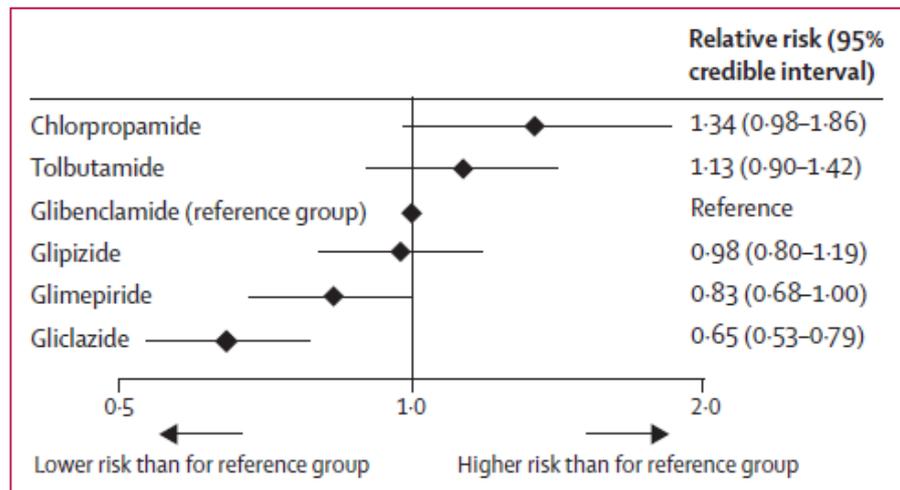
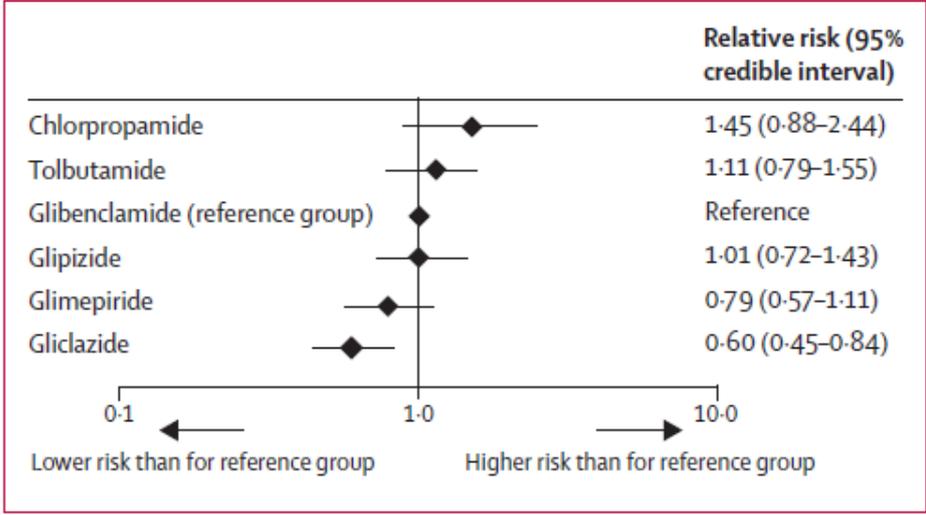


Figure 3: Comparison of all-cause mortality between sulfonylureas using direct and indirect evidence

Data are pooled relative risks and 95% credible intervals calculated by network meta-analysis of direct and indirect evidence from 18 studies.^{3,34-37,39,50,51,53,58,61-68}

	 <p>Relative risk (95% credible interval)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sulfonylurea</th> <th>Relative risk (95% credible interval)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chlorpropamide</td> <td>1.45 (0.88-2.44)</td> </tr> <tr> <td>Tolbutamide</td> <td>1.11 (0.79-1.55)</td> </tr> <tr> <td>Glibenclamide (reference group)</td> <td>Reference</td> </tr> <tr> <td>Glipizide</td> <td>1.01 (0.72-1.43)</td> </tr> <tr> <td>Glimepiride</td> <td>0.79 (0.57-1.11)</td> </tr> <tr> <td>Gliclazide</td> <td>0.60 (0.45-0.84)</td> </tr> </tbody> </table> <p>0.1 ← 1.0 → 10.0 Lower risk than for reference group Higher risk than for reference group</p> <p>Figure 4: Comparison of cardiovascular-related mortality between sulfonylureas using direct and indirect evidence Data are pooled relative risks and 95% credible intervals calculated by network meta-analysis of direct and indirect evidence from 13 studies.^{3,34,36,37,39,52,58,61,63,64,66-68}</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>Gliclazide and glimepiride were associated with a lower risk of all-cause and cardiovascular-related mortality compared with glibenclamide. Clinicians should consider possible differences in risk of mortality when selecting a sulfonylurea</p>	Sulfonylurea	Relative risk (95% credible interval)	Chlorpropamide	1.45 (0.88-2.44)	Tolbutamide	1.11 (0.79-1.55)	Glibenclamide (reference group)	Reference	Glipizide	1.01 (0.72-1.43)	Glimepiride	0.79 (0.57-1.11)	Gliclazide	0.60 (0.45-0.84)
Sulfonylurea	Relative risk (95% credible interval)														
Chlorpropamide	1.45 (0.88-2.44)														
Tolbutamide	1.11 (0.79-1.55)														
Glibenclamide (reference group)	Reference														
Glipizide	1.01 (0.72-1.43)														
Glimepiride	0.79 (0.57-1.11)														
Gliclazide	0.60 (0.45-0.84)														
<p>Monami, 2014[82]</p> <p>A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To assess hypoglycaemic risk with sulphonylureas in comparison with other drugs in randomized controlled trials.</p> <p>Methodik:</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: sulphonylureas with placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents, GLP- 1 receptor agonists, and/or insulin)</p> <p>Endpunkt: one episode of overall or severe hypoglycaemia</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 30 November 2013</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 91 trials</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: using some of the parameters proposed by Jadad</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p><u>Severe hypoglycemia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 69 trials reporting information on severe hypoglycaemia, 24 trials reported at least one event. I^2 was 20.0 ($p=0.19$) The overall risk of severe hypoglycaemia was increased more than 														

threefold with sulphonylureas than with comparators.

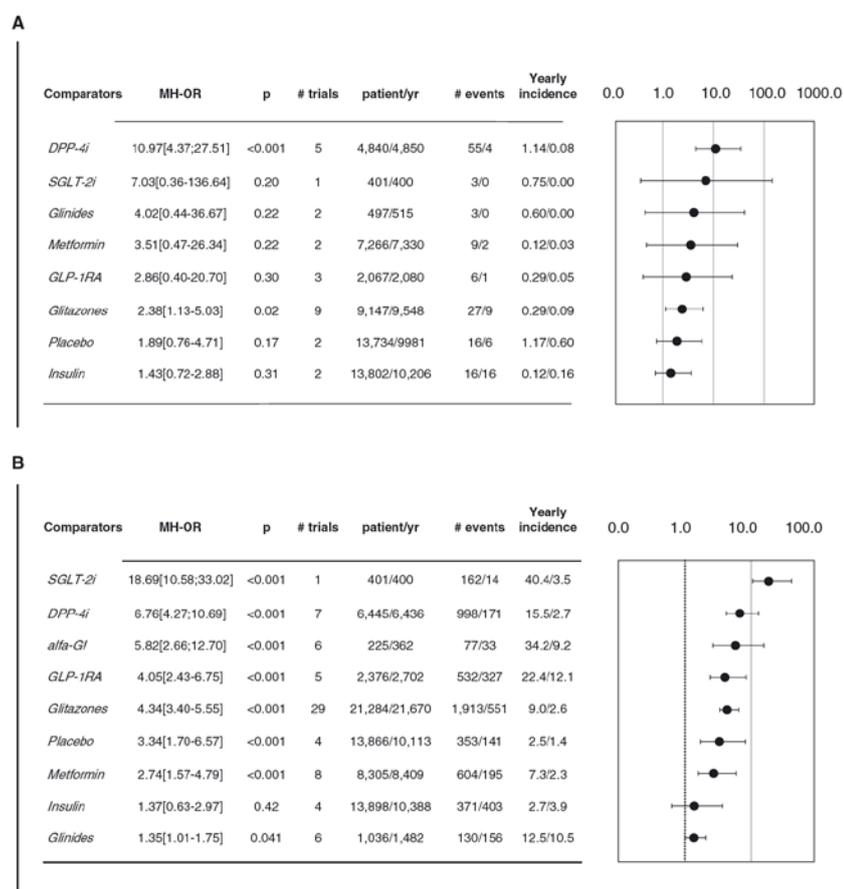


Figure 3. Mantel–Haenszel odds ratio (MH-OR) with 95% Confidence Interval (LL, Lower Limit, UL, Upper Limit) for severe (Panel A) and any (Panel B) hypoglycaemia in comparison with other classes of hypoglycaemic agents or placebo.

Any hypoglycemia

- 70 trials, 5 of which reported 0 events: $I^2=0.0$ ($p=0.98$)
- The overall risk (MH-OR) of hypoglycaemia with sulphonylureas versus comparators was 3.69 [3.47–3.93] ($p<0.001$).
- The increase in risk was statistically significant in comparisons with placebo/no therapy and any active drug, including glinides, with the only exception of insulin.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

In conclusion, hypoglycaemia, including severe hypoglycaemia, is frequent in patients treated with sulphonylureas, particularly when baseline HbA1c levels are lower and BMI levels higher. Further studies are needed to characterize predictors for the identification of patients at higher risk

Anmerkung FB-Med:

The definition of hypoglycaemia differed across trials.

Monami, 2013 [83]

Fragestellung:

Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials	To collect all available data on cardiovascular safety of sulfonylurea
	<p>Methodik:</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: sulfonylureas with placebo or active drugs (oral gypoglycaemic agents, GLP-1 receptor agonists and/or insulin)</p> <p>Endpunkt: Major cardiovascular events (MACE) and mortality</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 31 October 2012</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 116 trials</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: some of the parameters proposed by Jadad</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • limitations in trial quality and under-reporting of information on cardiovascular events and mortality <p><u>MACE (Major cardiovascular events)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 62 trials, 32 detected no events, analysis based on 30 trials: The use of sulfonylureas was not associated with any significant difference in the incidence of MACE with respect to comparators I^2 was 49.3 ($p=0.002$). <p><u>MI (Myocardial infarction)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 57 trials of which 34 detected no events; based on 23 trials: use of sulfonylureas was not associated with any significant difference in the incidence of MI with respect to comparators <p><u>Stroke:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 trials reporting at least one stroke: a significantly higher risk was observed in association with sulfonylureas (MH-OR: 1.28 [1.03–1.60], $p=0.026$) • increase in risk reached statistical significance in direct comparisons with DPP4 inhibitors (MH-OR: 4.51 [1.60–12.66], $p=0.004$) and in trials with glimepiride (MH-OR: 4.22 [1.65–10.79], $p=0.003$) <p><u>All-cause and cardiovascular mortality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 88 trials, 37 of which reported at least one death: significant increase in mortality was observed with sulfonylureas (MHOR: 1.22 [1.01–1.49], $p=0.047$ versus placebo) • No significant association with all-cause or cardiovascular mortality was observed for trials with different comparators, or for individual sulfonylureas <p><u>Severe Hypoglycaemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In trials reporting at least one event, sulfonylureas were associated with a significantly increased risk of severe hypoglycaemia in comparison with metformins (N=2 trials; MH-OR: 14.72 [2.81–77.30], $p=0.001$)

	All-cause death			Cardiovascular death		
	No. of trials	MH-OR [95%, CI]	p	No. of trials	MH-OR [95%, CI]	p
Sulfonylureas versus						
Glinides	2	0.79 [0.14–4.61]	0.80	—	—	—
Rosiglitazone	5	1.05 [0.80–1.38]	0.73	3	0.84 [0.26–2.76]	0.78
GLP-1 RA	3	1.09 [0.37–3.25]	0.88	—	—	—
Placebo/None	3	1.21 [0.38–3.82]	0.75	3	1.55[0.17–13.64]	0.69
Metformin	4	1.29 [0.80–2.13]	0.32	—	—	—
Pioglitazone	8	1.40 [0.68–2.87]	0.36	5	1.54[0.64–3.68]	0.21
DPP-4i	7	1.40 [0.74–2.65]	0.29	5	1.50[0.49–4.52]	0.47
Phenformin	2	1.73 [0.25–11.91]	0.58	—	—	—
Insulin	5	1.80 [0.45–7.26]	0.41	5	1.73[0.38–7.88]	0.48
Type of sulfonylurea						
Glimepiride	8	0.81 [0.42–1.56]	0.53	3	2.91 [0.68–12.39]	0.15
Glibenclamide	14	0.96 [0.79–1.17]	0.68	5	4.76 [0.84–27.09]	0.08
Chlorpropamide	2	1.09 [0.88–1.36]	0.42	—	—	—
Gliclazide	5	1.41 [0.9–2.85]	0.34	—	—	—
Glipizide	5	1.81 [0.78–4.17]	0.16	3	1.34 [0.27–6.67]	0.72

MH-OR, Mantel-Haenszel odds ratio with 95% confidence intervals; “—”, less than two trials reporting events (or no events) allowing no formal meta-analysis; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

In type 2 diabetes, the use of sulfonylureas is associated with increased mortality and a higher risk of stroke, whereas the overall incidence of MACE appears to be unaffected. Significant differences in cardiovascular risk could be present in direct comparisons with specific classes of glucose-lowering agents, such as DPP4 inhibitors, but this hypothesis needs to be confirmed in long-term cardiovascular outcomes trials.

Monami, 2013
[84]
Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung:

The aim of the present meta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of sodium glucose co-transport-2 (SGLT-2) inhibitors

Methodik:

Population: patients with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: comparing a SGLT-2 inhibitor with a non-SGLT-2 inhibitor agent

Endpunkt:

- HbA1c at 12, 24 and 52 weeks
- Hypoglycaemia
- genital and urinary infections

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): until 21 May 2013

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 25 RCTs (n=11,152)

Qualität der Studien/Risk of bias: some of the parameters proposed by Jadad

Ergebnisdarstellung:

HbA1c

Table 4. Differences in means in HbA1c between sodium glucose co-transport-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-analysis.

HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus		
	Glipizide	Metformin	Sitagliptin
N arms	(1)	(5)	(2)
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [-0.1; -0.1]	0.0 [-0.3; 0.3]
N arms	(1)	(5)	(1)
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*

*p < 0.05; **p < 0.001.

Weight change/BMI

- head-to-head comparison with sitagliptin, canagliflozin was associated with a significantly lower BMI at 12 weeks (-1.0 [-2.0; 0.0] kg/m², p=0.049), 24 weeks (-1.2 [-2.2; -0.2] kg/m², p=0.02) and 52 weeks (-1.0 [-2.0; 0.0] kg/m², p=0.42).

Metabolic paramters:

- SGLT-2 inhibitors reduced FPG not only in placebo-controlled trials, but also in direct comparisons with metformin and sitagliptin (-0.5 [-0.9; -0.1] and -0.8 [-1.3; -0.2] mmol/l, respectively)
- SGLT-2 inhibitors determined a modest but statistically significant increase in HDL cholesterol

Table 5. Differences in means in fasting plasma glucose, lipid profile, creatinine, hematocrit and blood pressure at the endpoint, between sodium glucose co-transport-2 and active comparators/placebo in trials included in the meta-analysis.

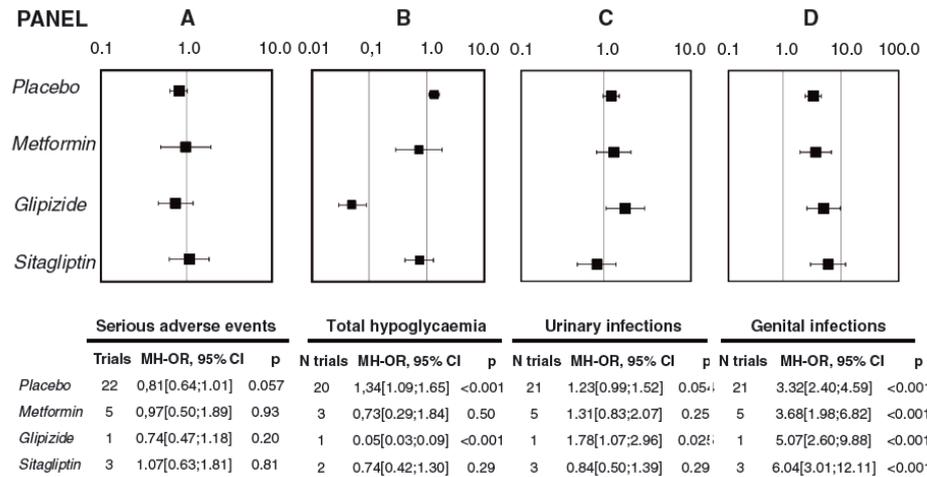
Differences in means	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus	
	All comparators	Only placebo
Fasting plasma glucose (mmol/l)	-1.0 [-0.9; -1.2]**	-1.2 [-1.0; -1.4]**
Total cholesterol (mmol/l)	0.1 [-0.1; 0.2]	0.0 [-0.1; 0.1]
HDL cholesterol (mmol/l)	0.1 [0.0; 0.1]*	0.0 [-0.1; 0.1]
LDL cholesterol (mmol/l)	0.1 [-0.1; 0.2]	0.0 [-0.1; 0.1]
Triglycerides (mmol/l)	-0.1 [-0.3; 0.0]	-0.1 [-0.3; 0.1]
Creatinine (μmol/l)	—	-0.7 [-1.7; 0.3]
Hematocrit (%)	—	1.4 [0.2; 2.7]*
Systolic blood pressure (mmHg)	—	-1.2 [-1.4; -1.0]**
Diastolic blood pressure (mmHg)	—	-1.9 [-2.6; -1.1]**

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

*p < 0.05; **p < 0.001.

Adverse events:

- significantly lower risk was found in comparison of SGLT-2 inhibitors with sulphonylurea (1 RCT)
- incidence genital infections was significantly increased with SGLT-2 inhibitors (s3.90 [3.00–5.07], p<0.001).



Anmerkungen/Fazit der Autoren:

SGLT-2 inhibitors are effective in the treatment of type 2 diabetes, providing additional benefits, such as weight loss, reduction of blood pressure and increase in high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol. Apart from genital and urinary infections, rather frequent but usually mild, SGLT-2 inhibitors appear to be well tolerated

Liakos, 2014 [80]
Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung:

To assess the efficacy and safety of the novel sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin compared with placebo or other antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes

Methodik:

Population: adults with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: empagliflozin versus placebo or any other antidiabetic medication

Endpunkte:

- primary outcome: absolute change in HbA1c (%) (glycemic efficacy)
- Secondary efficacy outcomes:
 - change in body weight (kg),
 - change in systolic and diastolic blood pressure (mm Hg) and
 - patients achieving the HbA1c target of <7%.
- Safety outcomes included:
 - patients experiencing at least one episode of hypoglycaemia or a major hypoglycaemic event
 - change in estimated glomerular filtration rate (eGFR, ml/min/1.73m²),
 - incidence of urinary and genital tract infections, and
 - incidence of adverse events related to volume depletion, based on definition utilized in individual studies.

	<ul style="list-style-type: none"> • Additional outcomes: <ul style="list-style-type: none"> ○ all-cause mortality ○ Scardiovascular outcomes <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to December 19, 2013</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 10 studies (n=6203)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 studies high risk of bias due to imputation method for HbA1c (potential bias favouring the study drug), two trials low risk of bias. <p><u>HbA1c</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin had glycaemic efficacy similar to other antidiabetic agents (metformin and sitagliptin), both at the 10-mg and the 25-mg dosing regimens (WMD 0.04%; 95% CI -0.07 to 0.16%; I2 =0% and -0.11%; 95% CI -0.25 to 0.03%; I2 =25% respectively) <p><u>Body weight change</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin (3 studies) associated with significant weight loss when compared with other antidiabetic medications (WMD -2.15 kg; 95% CI -3.03 to -1.27 kg; I2 =56% for the 10-mg dose, and -2.56 kg; 95% CI -3.57 to -1.55 kg; I2 =66% for the 25-mg dose) <p><u>Blood pressure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin associated with significant diastolic and systolic blood pressure reduction when compared with other antidiabetic medications <p><u>Urinary tract infection (UTI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin associated with significant higher risk of UTI when compared with other antidiabetic medications
--	--

Outcome	Comparator	Empagliflozin 10 mg		Empagliflozin 25 mg	
		Number of studies	Effect estimate (95% CI); I^2 *	Number of studies	Effect estimate (95% CI); I^2 *
Systolic blood pressure (mm Hg)	Placebo	9	-3.49 (-4.32 to -2.67); 0%	9	-4.19 (-5.17 to -3.20); 32%
	Active agent	3	-3.53 (-5.37 to -1.69); 0%	3	-4.24 (-6.08 to -2.41); 0%
Diastolic blood pressure (mm Hg)	Placebo	6	-1.28 (-2.04 to -0.51); 41%	6	-1.88 (-2.71 to -1.04); 56%
	Active agent	3	-1.66 (-2.75 to -0.57); 0%	3	-2.54 (-3.63 to -1.45); 0%
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)	Placebo	5	-0.09 (-1.14 to 0.96); 0%	5	-0.84 (-2.29 to 0.62); 59%
Patients achieving haemoglobin A1c <7%	Placebo	7	3.83 (2.98 to 4.90); 0%	7	4.40 (3.17 to 6.12); 47%
	Active agent	3	0.86 (0.63 to 1.18); 0%	3	1.26 (0.93 to 1.71); 0%
Incidence of urinary tract infections	Placebo	10	1.20 (0.92 to 1.57); 0%	10	1.03 (0.81 to 1.32); 0%
	Active agent	3	1.04 (0.58 to 1.86); 0%	3	1.14 (0.64 to 2.03); 0%
Incidence of genital tract infections	Placebo	9	4.39 (2.10 to 9.19); 20%	10	3.31 (1.55 to 7.09); 37%
	Active agent	3	3.34 (1.03 to 10.76); 0%	3	4.17 (1.32 to 13.15); 0%
Incidence of volume depletion	Placebo	3	0.98 (0.20 to 4.91); 0%	3	1.01 (0.42 to 2.43); 0%

CI, confidence interval.

*For systolic and diastolic blood pressure and estimated glomerular filtration rate the effect estimate is weighted mean difference from inverse-variance random-effects meta-analysis. For the remaining outcomes the effect estimate is odds ratio from Mantel-Haenszel random-effects meta-analysis.

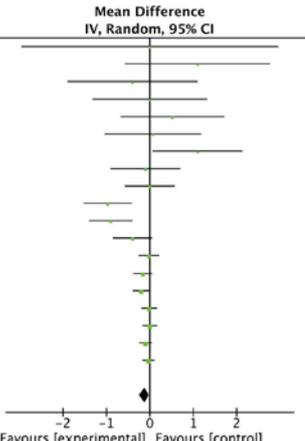
- No data available on mortality and cardiovascular outcomes

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

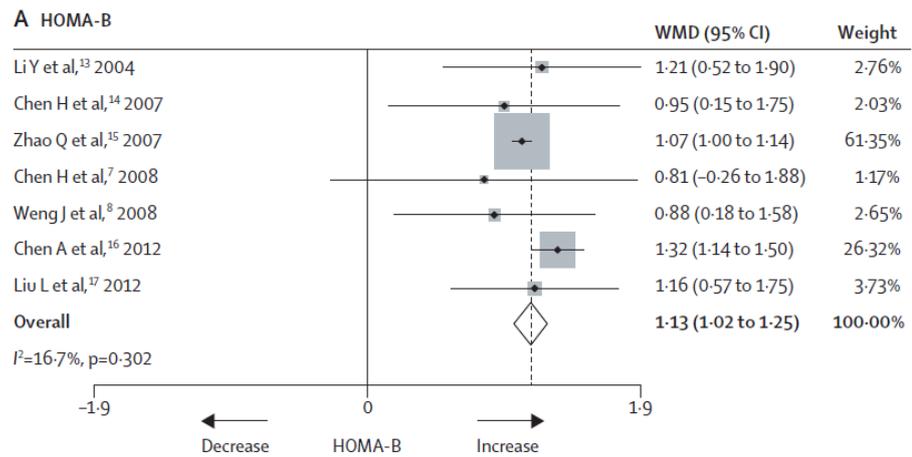
Empagliflozin effectively lowers blood glucose and provides additional clinical benefits including body weight and blood pressure reduction.

Anmerkung FB-Med:

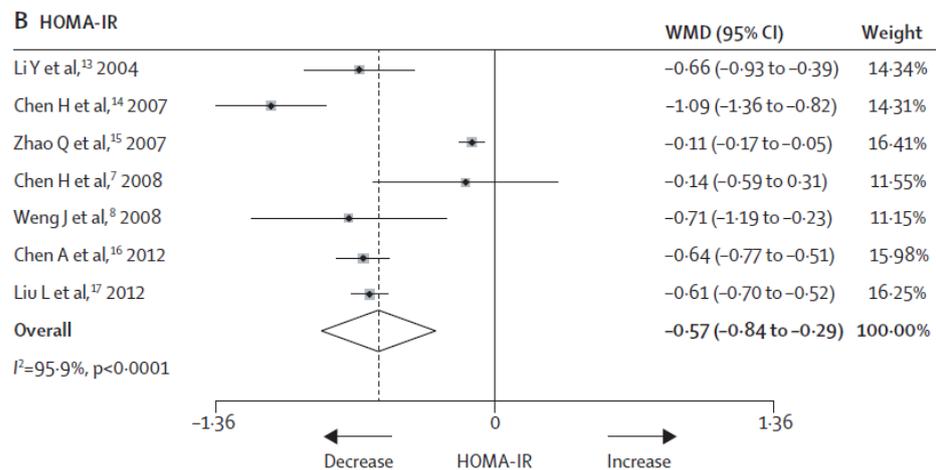
Keine Sensitivitätsanalyse mit Studien guter Qualität. Überschätzung der Wirksamkeit durch Verzerrung durch Imputation von HbA1c-werten in 8 von 10 Studien.

<p>Landmann, 2014 [79]</p> <p>Safety and Efficacy of Gliclazide as Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>to assess in a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials the safety and efficacy of gliclazide compared to other oral glucose-lowering agents</p>																																																																																																																																																																																																		
	<p>Methodik:</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: gliclazide with other oral blood glucose lowering drugs</p> <p>Endpunkt: HbA1c change, incidence of severe hypoglycemia, weight change, cardiovascular events, mortality</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 31 October 2009</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 19 RCTs (n=3,083)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p>																																																																																																																																																																																																		
	<p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> There was a considerable amount of heterogeneity between and bias in studies <p><u>HbA1c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Compared to other glucose lowering agents except metformin, gliclazide was slightly more effective (20.13% (95%CI: 20.25, 20.02, I2=55%)). <table border="1" data-bbox="454 1227 1093 1668"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Collier 1989</td><td>-4.7</td><td>3.7</td><td>12</td><td>-4.7</td><td>3.7</td><td>12</td><td>0.1%</td><td>0.00 [-2.96, 2.96]</td></tr> <tr><td>Jerums 1987</td><td>0.5</td><td>1.26</td><td>9</td><td>-0.6</td><td>2.1</td><td>8</td><td>0.4%</td><td>1.10 [-0.57, 2.77]</td></tr> <tr><td>Salman 2001</td><td>-2.2</td><td>3.2</td><td>30</td><td>-1.8</td><td>2.56</td><td>27</td><td>0.5%</td><td>-0.40 [-1.90, 1.10]</td></tr> <tr><td>Tessier 1999</td><td>-1</td><td>2.02</td><td>18</td><td>-1</td><td>2.02</td><td>18</td><td>0.7%</td><td>0.00 [-1.32, 1.32]</td></tr> <tr><td>Noury 1991</td><td>-0.77</td><td>1.62</td><td>27</td><td>-1.29</td><td>2.87</td><td>30</td><td>0.8%</td><td>0.52 [-0.68, 1.72]</td></tr> <tr><td>Guvener 1999</td><td>-1.12</td><td>1.64</td><td>18</td><td>-1.19</td><td>1.86</td><td>20</td><td>0.9%</td><td>0.07 [-1.04, 1.18]</td></tr> <tr><td>Tessier 1994</td><td>-0.4</td><td>0.77</td><td>9</td><td>-1.5</td><td>1.46</td><td>10</td><td>1.1%</td><td>1.10 [0.06, 2.14]</td></tr> <tr><td>Furlong 2003</td><td>-1</td><td>1.75</td><td>39</td><td>-0.9</td><td>1.93</td><td>41</td><td>1.7%</td><td>-0.10 [-0.91, 0.71]</td></tr> <tr><td>Perriello 2006</td><td>-0.79</td><td>2.44</td><td>135</td><td>-0.79</td><td>2.4</td><td>140</td><td>3.1%</td><td>0.00 [-0.57, 0.57]</td></tr> <tr><td>Harrower 1985</td><td>-3.77</td><td>1.01</td><td>22</td><td>-2.8</td><td>0.9</td><td>23</td><td>3.2%</td><td>-0.97 [-1.53, -0.41]</td></tr> <tr><td>Kardas 2005</td><td>-0.5</td><td>1.3</td><td>49</td><td>0.4</td><td>1.2</td><td>48</td><td>3.8%</td><td>-0.90 [-1.40, -0.40]</td></tr> <tr><td>Lawrence 2004</td><td>-1.21</td><td>0.82</td><td>20</td><td>-0.81</td><td>0.63</td><td>20</td><td>4.4%</td><td>-0.40 [-0.85, 0.05]</td></tr> <tr><td>Mettews 2005</td><td>-1.01</td><td>1.54</td><td>313</td><td>-0.99</td><td>1.54</td><td>317</td><td>9.3%</td><td>-0.02 [-0.26, 0.22]</td></tr> <tr><td>Ristic 2006</td><td>-0.57</td><td>0.9</td><td>118</td><td>-0.41</td><td>0.87</td><td>129</td><td>9.9%</td><td>-0.16 [-0.38, 0.06]</td></tr> <tr><td>Foley 2009</td><td>-0.71</td><td>1.62</td><td>533</td><td>-0.51</td><td>1.62</td><td>530</td><td>10.9%</td><td>-0.20 [-0.39, -0.01]</td></tr> <tr><td>NCT01022762 2003</td><td>-0.871</td><td>0.96</td><td>218</td><td>-0.857</td><td>0.96</td><td>217</td><td>11.4%</td><td>-0.01 [-0.19, 0.17]</td></tr> <tr><td>Charbonnel 2004</td><td>-1.4</td><td>1.53</td><td>635</td><td>-1.4</td><td>1.53</td><td>635</td><td>11.9%</td><td>0.00 [-0.17, 0.17]</td></tr> <tr><td>Schernthamer 2004</td><td>-1.1</td><td>1.1</td><td>388</td><td>-1</td><td>1.1</td><td>427</td><td>12.6%</td><td>-0.10 [-0.25, 0.05]</td></tr> <tr><td>Filozof 2009</td><td>-0.83</td><td>1.11</td><td>490</td><td>-0.8</td><td>1.12</td><td>503</td><td>13.0%</td><td>-0.03 [-0.17, 0.11]</td></tr> <tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>3083</td><td></td><td></td><td>3155</td><td>100.0%</td><td>-0.12 [-0.23, -0.01]</td></tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 34.30, df = 18 (P = 0.01); I² = 48% Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)</p> 	Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Collier 1989	-4.7	3.7	12	-4.7	3.7	12	0.1%	0.00 [-2.96, 2.96]	Jerums 1987	0.5	1.26	9	-0.6	2.1	8	0.4%	1.10 [-0.57, 2.77]	Salman 2001	-2.2	3.2	30	-1.8	2.56	27	0.5%	-0.40 [-1.90, 1.10]	Tessier 1999	-1	2.02	18	-1	2.02	18	0.7%	0.00 [-1.32, 1.32]	Noury 1991	-0.77	1.62	27	-1.29	2.87	30	0.8%	0.52 [-0.68, 1.72]	Guvener 1999	-1.12	1.64	18	-1.19	1.86	20	0.9%	0.07 [-1.04, 1.18]	Tessier 1994	-0.4	0.77	9	-1.5	1.46	10	1.1%	1.10 [0.06, 2.14]	Furlong 2003	-1	1.75	39	-0.9	1.93	41	1.7%	-0.10 [-0.91, 0.71]	Perriello 2006	-0.79	2.44	135	-0.79	2.4	140	3.1%	0.00 [-0.57, 0.57]	Harrower 1985	-3.77	1.01	22	-2.8	0.9	23	3.2%	-0.97 [-1.53, -0.41]	Kardas 2005	-0.5	1.3	49	0.4	1.2	48	3.8%	-0.90 [-1.40, -0.40]	Lawrence 2004	-1.21	0.82	20	-0.81	0.63	20	4.4%	-0.40 [-0.85, 0.05]	Mettews 2005	-1.01	1.54	313	-0.99	1.54	317	9.3%	-0.02 [-0.26, 0.22]	Ristic 2006	-0.57	0.9	118	-0.41	0.87	129	9.9%	-0.16 [-0.38, 0.06]	Foley 2009	-0.71	1.62	533	-0.51	1.62	530	10.9%	-0.20 [-0.39, -0.01]	NCT01022762 2003	-0.871	0.96	218	-0.857	0.96	217	11.4%	-0.01 [-0.19, 0.17]	Charbonnel 2004	-1.4	1.53	635	-1.4	1.53	635	11.9%	0.00 [-0.17, 0.17]	Schernthamer 2004	-1.1	1.1	388	-1	1.1	427	12.6%	-0.10 [-0.25, 0.05]	Filozof 2009	-0.83	1.11	490	-0.8	1.12	503	13.0%	-0.03 [-0.17, 0.11]	Total (95% CI)			3083			3155	100.0%
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																											
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																																																																																																													
Collier 1989	-4.7	3.7	12	-4.7	3.7	12	0.1%	0.00 [-2.96, 2.96]																																																																																																																																																																																											
Jerums 1987	0.5	1.26	9	-0.6	2.1	8	0.4%	1.10 [-0.57, 2.77]																																																																																																																																																																																											
Salman 2001	-2.2	3.2	30	-1.8	2.56	27	0.5%	-0.40 [-1.90, 1.10]																																																																																																																																																																																											
Tessier 1999	-1	2.02	18	-1	2.02	18	0.7%	0.00 [-1.32, 1.32]																																																																																																																																																																																											
Noury 1991	-0.77	1.62	27	-1.29	2.87	30	0.8%	0.52 [-0.68, 1.72]																																																																																																																																																																																											
Guvener 1999	-1.12	1.64	18	-1.19	1.86	20	0.9%	0.07 [-1.04, 1.18]																																																																																																																																																																																											
Tessier 1994	-0.4	0.77	9	-1.5	1.46	10	1.1%	1.10 [0.06, 2.14]																																																																																																																																																																																											
Furlong 2003	-1	1.75	39	-0.9	1.93	41	1.7%	-0.10 [-0.91, 0.71]																																																																																																																																																																																											
Perriello 2006	-0.79	2.44	135	-0.79	2.4	140	3.1%	0.00 [-0.57, 0.57]																																																																																																																																																																																											
Harrower 1985	-3.77	1.01	22	-2.8	0.9	23	3.2%	-0.97 [-1.53, -0.41]																																																																																																																																																																																											
Kardas 2005	-0.5	1.3	49	0.4	1.2	48	3.8%	-0.90 [-1.40, -0.40]																																																																																																																																																																																											
Lawrence 2004	-1.21	0.82	20	-0.81	0.63	20	4.4%	-0.40 [-0.85, 0.05]																																																																																																																																																																																											
Mettews 2005	-1.01	1.54	313	-0.99	1.54	317	9.3%	-0.02 [-0.26, 0.22]																																																																																																																																																																																											
Ristic 2006	-0.57	0.9	118	-0.41	0.87	129	9.9%	-0.16 [-0.38, 0.06]																																																																																																																																																																																											
Foley 2009	-0.71	1.62	533	-0.51	1.62	530	10.9%	-0.20 [-0.39, -0.01]																																																																																																																																																																																											
NCT01022762 2003	-0.871	0.96	218	-0.857	0.96	217	11.4%	-0.01 [-0.19, 0.17]																																																																																																																																																																																											
Charbonnel 2004	-1.4	1.53	635	-1.4	1.53	635	11.9%	0.00 [-0.17, 0.17]																																																																																																																																																																																											
Schernthamer 2004	-1.1	1.1	388	-1	1.1	427	12.6%	-0.10 [-0.25, 0.05]																																																																																																																																																																																											
Filozof 2009	-0.83	1.11	490	-0.8	1.12	503	13.0%	-0.03 [-0.17, 0.11]																																																																																																																																																																																											
Total (95% CI)			3083			3155	100.0%	-0.12 [-0.23, -0.01]																																																																																																																																																																																											
<p>Hypoglycemic events:</p> <ul style="list-style-type: none"> One out of 2,387 gliclazide users experienced a severe hypoglycemic event, whilst also using insulin. There were 25 confirmed non-severe hypoglycemic events (2.2%) in 1,152 gliclazide users and 22 events (1.8%) in 1,163 patients in the comparator group (risk ratio 1.09 (95% CI: 0.20, 5.78, I2 77%)). 																																																																																																																																																																																																			

	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>The methodological quality of randomized trials comparing gliclazide to other oral glucose lowering agents was poor and effect estimates on weight were limited by publication bias. The number of severe hypoglycemic episodes was extremely low, and gliclazide appears at least equally effective compared to other glucose lowering agents. None of the trials were designed for evaluating cardiovascular outcomes, which warrants attention in future randomized trials</p>																																																
<p>Kaercher, 2013</p> <p>[77]</p> <p>Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>to assess the effect of short-term intensive insulin therapy on the pathophysiological defects underlying type 2 diabetes mellitus</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <p>Population: adults aged 18 years or older with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/Komparator: shortterm intensive insulin therapy (before and after treatment)</p> <p>Endpunkt: β-cell function (assessed by Homeostasis Model Assessment of β-cell function [HOMA-B]) or insulin resistance (assessed by Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [HOMA-IR])</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1950 and Nov 19, 2012</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 7 studies (n=839)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: selection bias, description of losses or exclusions, and assessment of efficacy</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <div data-bbox="464 1339 1147 1836" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Selection bias</th> <th>Insulin therapy efficacy assessed</th> <th>Stopped early</th> <th>Dropout rate (%)</th> <th>Outcome assessment accurate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Li Y et al¹³</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>10.3%</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Chen H et al¹⁴</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>NR</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Zhao Q et al¹⁵</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>NR</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Chen H et al⁷</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>12.0%</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Weng J et al⁸</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>5.3%</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Chen A et al¹⁶</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>21.3%</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Liu L et al¹⁷</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>NR</td> <td>Yes</td> </tr> </tbody> </table> <p>NR=not reported.</p> <p><i>Table 2: Assessment of studies for risk of bias</i></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> post-intensive insulin therapy increase in Homeostasis Model Assessment of β-cell function as compared with baseline (1.13, 95% CI 1.02 to 1.25) 		Selection bias	Insulin therapy efficacy assessed	Stopped early	Dropout rate (%)	Outcome assessment accurate	Li Y et al ¹³	No	Yes	No	10.3%	Yes	Chen H et al ¹⁴	No	Yes	No	NR	Yes	Zhao Q et al ¹⁵	No	Yes	No	NR	Yes	Chen H et al ⁷	No	Yes	No	12.0%	Yes	Weng J et al ⁸	No	Yes	No	5.3%	Yes	Chen A et al ¹⁶	No	Yes	No	21.3%	Yes	Liu L et al ¹⁷	No	Yes	No	NR	Yes
	Selection bias	Insulin therapy efficacy assessed	Stopped early	Dropout rate (%)	Outcome assessment accurate																																												
Li Y et al ¹³	No	Yes	No	10.3%	Yes																																												
Chen H et al ¹⁴	No	Yes	No	NR	Yes																																												
Zhao Q et al ¹⁵	No	Yes	No	NR	Yes																																												
Chen H et al ⁷	No	Yes	No	12.0%	Yes																																												
Weng J et al ⁸	No	Yes	No	5.3%	Yes																																												
Chen A et al ¹⁶	No	Yes	No	21.3%	Yes																																												
Liu L et al ¹⁷	No	Yes	No	NR	Yes																																												



- a decrease in Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (-0.57, -0.84 to -0.29). In the four studies that assessed glycaemic remission (n=559 participants)



- the proportion of participants in drug-free remission was about 66.2% (292 of 441 patients) after 3 months of follow-up, about 58.9% (222 of 377 patients) after 6 months, about 46.3% (229 of 495 patients) after 12 months, and about 42.1% (53 of 126 patients) after 24 months. Patients who achieved remission had higher body-mass index than those who did not achieve remission (1.06 kg/m², 95% CI 0.55 to 1.58) and lower fasting plasma glucose (-0.59 mmol/L, 95% CI -1.11 to -0.07) at baseline.

	<table border="1"> <caption>Prevalence of patients in glycaemic remission (%)</caption> <thead> <tr> <th>Follow-up time</th> <th>Li et al¹³</th> <th>Weng et al⁸</th> <th>Liu et al¹⁷</th> <th>Chen et al¹⁶</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 months</td> <td>~72</td> <td>~64</td> <td>~66</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6 months</td> <td>~67</td> <td>~56</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>12 months</td> <td>~47</td> <td>~42</td> <td>-</td> <td>~55</td> </tr> <tr> <td>24 months</td> <td>~42</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Follow-up time	Li et al ¹³	Weng et al ⁸	Liu et al ¹⁷	Chen et al ¹⁶	3 months	~72	~64	~66	-	6 months	~67	~56	-	-	12 months	~47	~42	-	~55	24 months	~42	-	-	-
Follow-up time	Li et al ¹³	Weng et al ⁸	Liu et al ¹⁷	Chen et al ¹⁶																						
3 months	~72	~64	~66	-																						
6 months	~67	~56	-	-																						
12 months	~47	~42	-	~55																						
24 months	~42	-	-	-																						
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>Short-term intensive insulin therapy can improve the underlying pathophysiology in early type 2 diabetes mellitus, and thus might provide a treatment strategy for modifying the natural history of diabetes.</p>																									
<p>Hou, 2015 [50]</p> <p>Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>a meta-analysis was conducted of the outcomes of all published RCTs comparing sitagliptin with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus</p> <p>Methodik:</p> <p>Population: inclusion of patients with type 2 diabetes who had not been achieving their glycemic targets with metformin monotherapy;</p> <p>Intervention/Komparator: combined metformin and sitagliptin therapy with combined metformin and sulfonylurea therapy in the treatment groups</p> <p>Endpunkt: HbA1c</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): January 2000 and December 2012</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=3,585)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate to high quality studies included in meta-analysis 																									

Table II. Results of quality assessment of six randomized controlled trials.

First author, year (ref)	Allocation concealment	Blinding	Randomization	Percentage that completed the trial	Intention-to-treat analysis	Free of selective reporting	Groups comparable at baseline
Nauck, 2007 (16)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	68	Yes	Yes	Yes
Arechavaleta, 2011 (14)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	90	Yes	Yes	Yes
Srivastava, 2012 (18)	Unclear	Unclear	Computer-generated random number	100	No	Yes	Yes
Seck, 2010 (17)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	43	Yes	Yes	Yes
Li, 2012 (20)	Unclear	Unclear	Random number table	100	No	Yes	Yes
Koren, 2012 (19)	No	Open-label crossover trial	Recruitment order	85	Yes	Yes	Yes

HbA1c

- No significant difference between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups

Body weight:

- metformin plus sitagliptin group was found to experience a significantly greater loss in body weight compared with the metformin plus sulfonylurea group (WMD=-1.82; 95% CI, -1.91 to -1.73; P<0.00001).

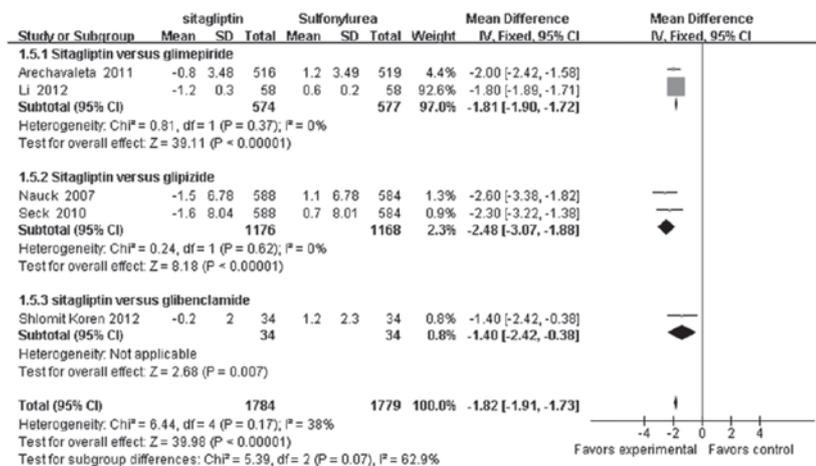


Figure 4. Comparison of changes in body weight between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Hypoglycemic events

- metformin plus sitagliptin group was found to experience significantly fewer hypoglycemic events compared with the metformin plus sulfonylurea group (RR=0.20; 95% CI, 0.13-0.30; P<0.00001)

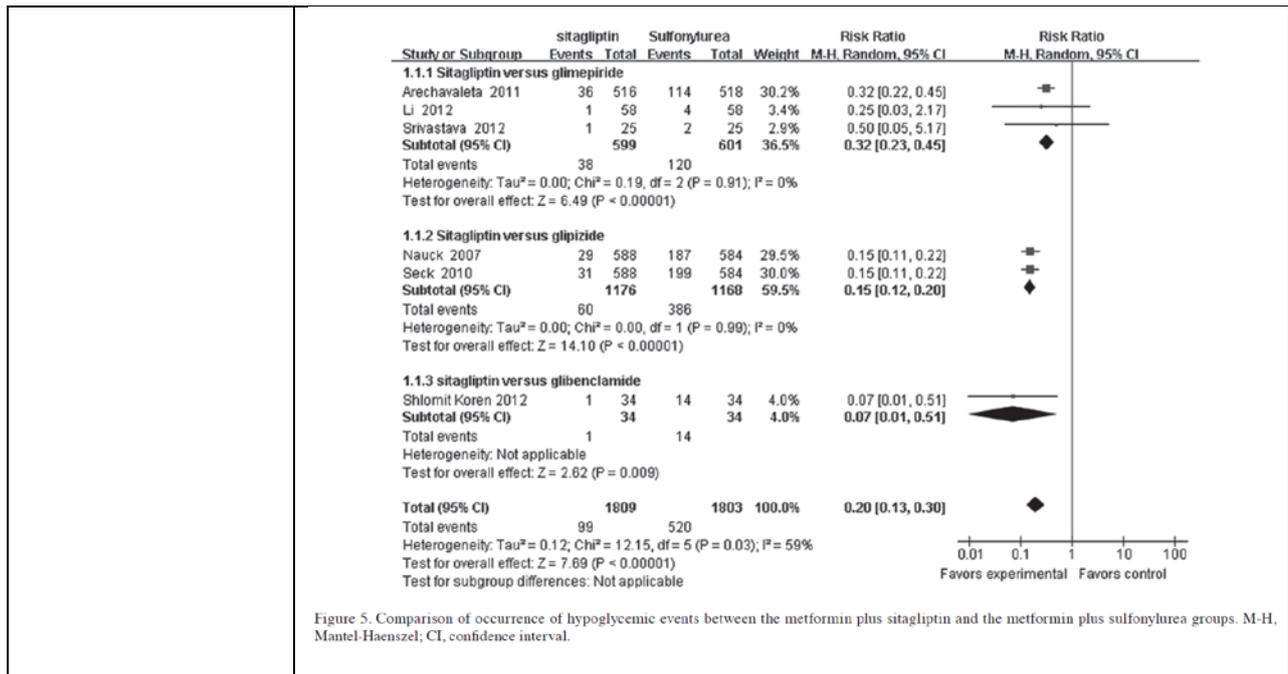


Figure 5. Comparison of occurrence of hypoglycemic events between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Metformin plus sitagliptin therapy may decrease HbA1c values in patients with type 2 diabetes mellitus who are not achieving their glycemic targets with metformin monotherapy in a manner similar to metformin plus sulfonylurea therapy, whilst posing a lower risk of hypoglycemia, and yielding a more beneficial effect on body weight.

Hemmingsen, 2014 [48]
Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis

Fragestellung:

to assess whether the use of second- and third-generation sulfonylurea agents is associated with benefits and harms in terms of patient-important outcomes compared with metformin

Methodik:

Population: patients 18 years or older with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: second- and third-generation sulfonylurea versus metformin monotherapy

Endpunkte: all-cause mortality, cardiovascular mortality, nonfatal macrovascular outcomes as a composite outcome, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, amputation of lower extremity, cardiac or peripheral revascularization, microvascular outcomes as a composite outcome, nephropathy, retinal photocoagulation, adverse events, serious adverse events, drop-outs due to adverse events, mild hypoglycemia, severe hypoglycemia, cancer, intervention failure, change in fasting blood glucose level from baseline, change in HbA1c concentration from baseline, change in body mass index (BMI) from baseline, change in weight from baseline, quality of life

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): August 2011

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 14 trials (n=4560)

Qualität der Studien/Risk of bias: risk-of-bias domains: sequence

generation, concealment of allocation, blinding of participants and investigators, blinding of outcome assessors, completeness of outcome data, selective outcome reporting academic bias and sponsor bias

Ergebnisdarstellung:

Risk of bias

Table 4: Risk-of-bias assessment of the trials included in the meta-analysis*

Trial	Sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessors (detection bias)	Completeness of outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Academic bias	Sponsor bias
ADOPT, 2006 ²⁰⁻²⁶	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Campbell et al., 1994 ²⁷	Unclear	Unclear	High	High	Low	Unclear	Low	Unclear
Collier et al., 1989 ²⁸	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	Low	High
DeFronzo et al., 1995 ²⁹	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High
Derosa et al., 2004 ³²	Unclear	Unclear	High	High	Low	Unclear	Low	Unclear
Hermann et al., 1991a ³³	Low	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	Low	High
Hermann et al., 1991b ³¹⁻³⁴	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	High
Kamel et al., 1997 ³⁵	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Lawrence et al., 2004 ³⁶	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Unclear	Low	High
Tang et al., 2004 ⁴¹	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	Low	Low
Tessier et al., 1999 ³⁷	Unclear	Unclear	High	High	Low	Unclear	Low	High
Tosi et al., 2003 ³⁸	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	High
UKPDS 34, 1998 ^{39,40}	Low	Low	High	Low	Unclear	High	Low	High
Yamanouchi et al., 2005 ⁴³	Low	Low	High	High	Low	Unclear	Low	Unclear

Note: ADOPT = A Diabetes Outcome Progression Trial. UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.
*The Cochrane risk-of-bias tool was used to assess the risk of bias for each study. Low risk = bias, if present, is unlikely to alter the results seriously, unclear risk = bias raises some doubt about the results, high risk = bias may alter the results seriously.¹⁰

All-cause mortality and cardiovascular mortality

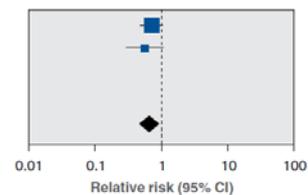
- No significant effect

Non-fatal macrovascular outcomes

- Sulfonylurea significantly decreased the risk compared with metformin: RR 0.67, 95% CI 0.48 to 0.93
- However, the definition of this outcome varied among trials, and trial sequential analysis showed that more trials are needed before reliable conclusions can be drawn.

C: Nonfatal macrovascular outcomes

ADOPT 2006 ²⁰⁻²⁶	41/1447	58/1455	0.71 (0.48–1.05)
Hermann et al., 1991b ³¹⁻³⁴	9/34	18/38	0.56 (0.29–1.07)
Tosi et al., 2003 ³⁸	0/22	0/22	Not estimable
Yamanouchi et al., 2005 ⁴³	0/37	0/39	Not estimable
Overall	50/1540	76/1554	0.67 (0.48–0.93)
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$			

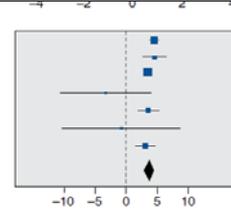


Body weight gain

- Sulfonylurea resulted in greater weight gain compared with metformin

C: Weight

ADOPT 2006 ²⁰⁻²⁶	1.6 ± 11.6	1441	-2.9 ± 10.7	1454	4.50	(3.69 to 5.31)
Campbell et al., 1994 ²⁷	2.6 ± 3.9	24	-2 ± 2.9	24	4.60	(2.66 to 6.54)
DeFronzo et al., 1995 ²⁹	-0.3 ± 2.9	209	-3.8 ± 2.9	210	3.50	(2.94 to 4.06)
Hermann et al., 1991a ³⁰	73.2 ± 9.8	10	76.5 ± 7.3	12	-3.30	(-10.65 to 4.05)
Hermann et al., 1991b ³¹⁻³⁴	2.8 ± 3.1	19	-0.8 ± 2.2	19	3.60	(1.89 to 5.31)
Tessier et al., 1999 ³⁷	81.5 ± 17.2	18	82.3 ± 11.6	18	-0.80	(-10.38 to 8.78)
Tosi et al., 2003 ³⁸	0.8 ± 2.7	20	-2.3 ± 2.4	19	3.10	(1.50 to 4.70)
Overall		1741		1756	3.77	(3.06 to 4.47)



Fasting blood glucose level, HbA1c

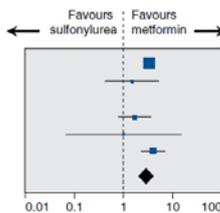
- No significant effect

Hypoglycemia:

- significantly more patients in the sulfonylurea arm than in the metformin arm had mild hypoglycemia (RR 2.95, 95% CI 2.13 to 4.07) and severe hypoglycemia (RR 5.64, 95% CI 1.22 to 26.00).

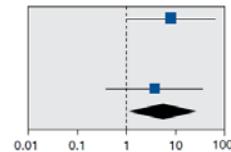
A: Mild hypoglycemia

Study	Events, n/N		Relative risk (95% CI)
	Sulfonylurea	Metformin	
ADOPT 2006 ²⁰⁻²⁶	549/1447	167/1455	3.31 (2.82-3.87)
DeFronzo et al., 1995 ²⁹	6/209	4/210	1.51 (0.43-5.26)
Derosa et al., 2004 ⁴²	0/81	0/83	Not estimable
Hermann et al., 1991b ³¹⁻³⁴	12/34	8/38	1.68 (0.78-3.61)
Tosi et al., 2003 ³⁸	1/22	1/22	1.00 (0.07-15.00)
UKPDS 34 1998 ^{2,39,40*}	49/277	15/342	4.03 (2.31-7.03)
Overall	617/2070	195/2150	2.95 (2.13-4.07)



B: Severe hypoglycemia

ADOPT et al., 2006 ²⁰⁻²⁶	8/1447	1/1455	8.04 (1.01-64.23)
Derosa et al., 2004 ⁴²	0/81	0/83	Not estimable
Hermann et al., 1991b ³¹⁻³⁴	0/34	0/38	Not estimable
Tosi et al., 2003 ³⁸	0/22	0/22	Not estimable
UKPDS 34 1998 ^{2,39,40*}	3/277	1/342	3.70 (0.39-35.41)
Overall	11/1861	2/1940	5.64 (1.22-26.00)



Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Some evidence suggests that, compared with metformin, second- and third-generation sulfonylureas may not affect all-cause or cardiovascular mortality but may decrease the risk of nonfatal macrovascular outcomes among patients with type 2 diabetes. They may also increase the risk of hypoglycemia. In general, the available data were too few and inconsistent to provide firm evidence concerning patient-important outcomes in relation to the benefits and harms of sulfonylurea versus metformin monotherapy.

Giugliano, 2011 [45]

Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review

Fragestellung:

to assess the role of insulin analogues to reach different hemoglobin A1c (HbA1c) targets (from 6.5% to 8%) in type 2 diabetic patients

Methodik:

Population: type 2 diabetic patients

Intervention/Komparator: insulin regimens (basal, prandial, biphasic, and basal-bolus) with insulin analogues

Endpunkt: different hemoglobin targets: HbA1c <6.5%, <7.0%, <7.5%, and <8.0%

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): August 2010

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 53 RCTs (n=32,689)

Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale

Ergebnisdarstellung:

- Large proportion of studies of low quality (Jadad <3 points) due to lack of blinding (not possible for insulin regimens)
- The proportion of patients at target was highest with the basal-bolus regimen ranging from 27.8% (95% CI, 22.2–34%) for the HbA1c target <6.5% to 88% (CI 83–92%) for the HbA1c target <8%.
- Biphasic insulin regimen ranked second at any HbA1c target, while prandial and basal regimens alternated across different HbA1c targets.

Table 2

Proportions of patients at target with different insulin regimens

	Basal	Biphasic	Prandial	Basal-bolus
HbA1c target	43 arms n=18,976	28 arms n=9950	9 arms n=1605	12 arms n=2158
<6.5%	20.8% (18–23.7) $I^2=99.2$	23.9% (21.4–26.5) $I^2=98.5$	19.1% (7.5–34.5) $I^2=99.7$	27.8% (22.2–33.8) $I^2=98.6$
<7.0%	39.0% (34.1–44.2) $I^2=97.8$	42.1% (38.9–45.2) $I^2=99.6$	35.5% (18.1–53.1) $I^2=98.5$	52.3% (46.4–58.5) $I^2=79.9$
<7.5%	55.9% (50.8–60.9) $I^2=99.6$	62.9% (58.5–67.2) $I^2=99.8$	54.7% (41.2–67.9) $I^2=105.4$	75.0% (67.7–81.7) $I^2=123.4$
<8.0%	73.1% (68–77.8) $I^2=134.5$	78.4% (74.2–82.4) $I^2=143.4$	75.1% (67.4–82.1) $I^2=134.4$	87.9% (82.6–92.3) $I^2=98.5$

Data are as pooled estimates and 95% CI.

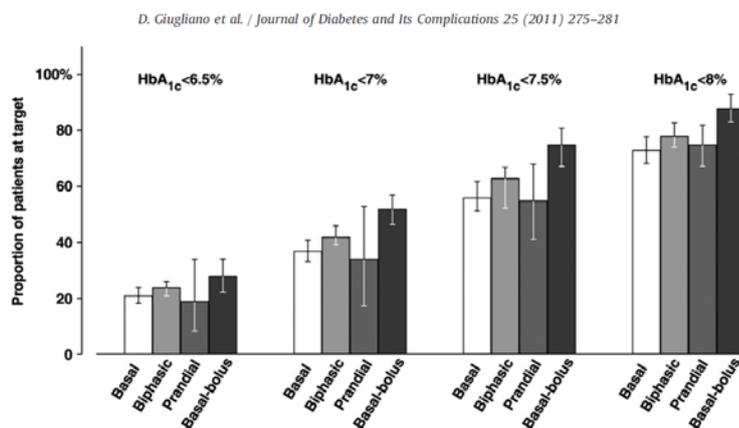
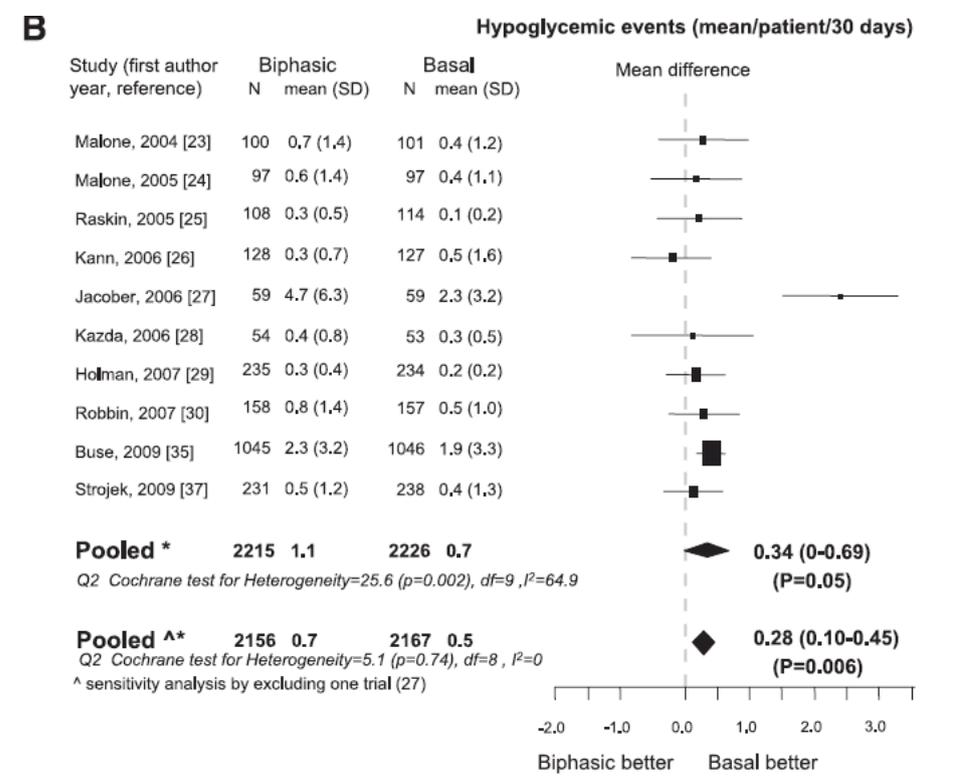
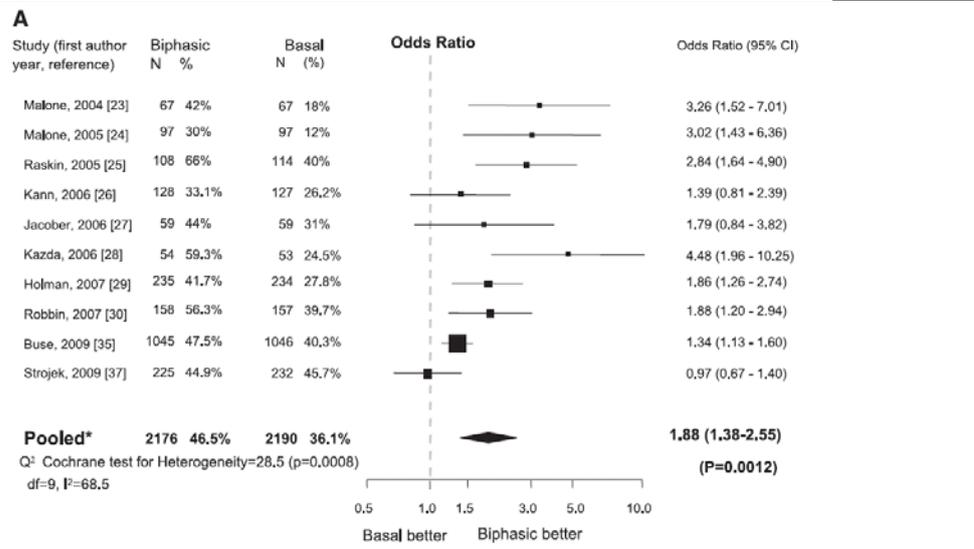


Fig. 2. Proportions of type 2 diabetic patients reaching different HbA1c targets with different insulin regimens. Data are as pooled estimates and 95% CI.

	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>At any HbA1c target, basal-bolus insulin regimens with insulin analogues obtained the best results, which may be useful for detailing the best treatment effect in individual patients</p> <p>Anmerkung FB-Med: Substantial heterogeneity among the studies (although results were qualitatively similar) → source is unclear</p>
<p>Giugliano, 2011 [44]</p> <p>Efficacy of Insulin Analogs in Achieving the Hemoglobin A1c Target of <7% in Type 2 Diabetes</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>Insulin analogs are increasingly used in patients with type 2 diabetes. We compared the effect of basal, biphasic, prandial, and basal-bolus insulin regimens with insulin analogs to reach the hemoglobin A1c (HbA1c) target of <7% in people with type 2 diabetes.</p> <p>Methodik:</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: insulin regimens (basal, biphasic, prandial or basal-bolus) using insulin analogs were evaluated</p> <ul style="list-style-type: none"> • the biphasic regimen consisted of the biphasic (premixed) insulin analogs lispro 25/75, lispro 50/50, aspart 30/70, aspart 50/50, and aspart 70/30, with the numbers denoting the percentage of the rapid-acting/the long-acting component; • the basal regimen consisted of basal insulin analogs comprising the longacting insulins glargine, detemir, and lispro/neutral protamine lispro; • the prandial regimen consisted of prandial insulin analogs, comprising short-acting insulins lispro, aspart, and glulisine; and • the basal-bolus regimen consisted of any combination of prandial and basal insulin analogs. <p>Endpunkt: HbA1c goal of <7%</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1980 to January 2010</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 16 RCTs (n=7,759)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p><u>Proportion of patients with HbA1c <7%</u></p> <p>A greater proportion of patients achieved the HbA1c goal of <7% with both biphasic (odds ratio 1.88 [95% CI 1.38– 2.55] and prandial (2.07 [1.16–3.69]) insulin compared with basal insulin; this was associated for biphasic insulin with greater hypoglycemia (event/patient/30 days, mean difference, 0.34 [range 0–0.69]) and weight gain in kg (1.0 kg [0.28– 1.73]).</p> <p>See Figure: A) HbA1c <7%; B) hypoglycaemic events</p>



Compared with biphasic insulin, the basal-bolus regimen was associated with a greater chance to reach the HbA1c goal (odds ratio 1.75 [95% CI 1.11–2.77]), with no greater hypoglycemia or weight gain.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The effect of insulin analogs on long-term diabetes complications is still lacking.

A greater proportion of type 2 diabetic patients can achieve the HbA1c goal <7% with biphasic or prandial insulin compared with basal insulin; in absolute terms, the basal bolus regimen was best for the attainment of

	the HbA1c goal.																																																																																																																						
Esposito, 2011 [16] Insulin analogs and glycosylated hemoglobin target of less than 7% in type 2 diabetes: a systematic review of randomized trials	Fragestellung: Evaluation of effectiveness of insulin regimens with insulin analogs to reach the glycosylated hemoglobin (HbA1c) target of <7% in patients with type 2 diabetes.																																																																																																																						
	Methodik: Population: Patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: insulin analogs Endpunkt: target of <7% HbA1c Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): September 2010 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 55 RCTs (n=33,244) Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale																																																																																																																						
	Ergebnisdarstellung: <p style="text-align: center;">TABLE 2. ANALYSIS FOR THE 87 TRIALS WITH 135 ARMS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Insulin regimen</th> <th>Arms</th> <th>N</th> <th>Final HbA1c Median (interquartile)</th> <th>Target: HbA1c <7% pooled (95% CI)</th> <th>I²</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Reported target</td> <td>45</td> <td>19447</td> <td>7.25 (7.06-7.44)</td> <td>42.5% (36.6%-48.3%)</td> <td>95.7%</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td> Calculated target</td> <td>12</td> <td>2168</td> <td>7.83 (7.5-8.10)</td> <td>29.8% (18.5%-41.2%)</td> <td>94.6%</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Pooled</td> <td>57</td> <td>21615</td> <td>7.34 (7.1-7.7)</td> <td>37.2% (31.5%-43.1%)</td> <td>96.1%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Biphasic</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Reported target</td> <td>29</td> <td>9792</td> <td>7.3 (7.0-7.53)</td> <td>44.9% (39.2%-50.7%)</td> <td>89.3%</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td> Calculated target</td> <td>20</td> <td>1832</td> <td>8.1 (7.7-8.3)</td> <td>21.2% (14.4%-28.9%)</td> <td>89.6%</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Pooled</td> <td>49</td> <td>11624</td> <td>7.49 (7.1-8.0)</td> <td>35.3% (28.9%-42.1%)</td> <td>85.7%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Prandial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Reported target</td> <td>9</td> <td>1605</td> <td>7.31 (7.05-7.7)</td> <td>39.6% (28.6%-51.3%)</td> <td>94.6%</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td> Calculated target</td> <td>4</td> <td>992</td> <td>7.6 (7.05-8.1)</td> <td>33.3% (8.4%-65.0%)</td> <td>96.8%</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Pooled</td> <td>13</td> <td>2597</td> <td>7.3 (7.05-7.76)</td> <td>37.5% (27.7%-47.9%)</td> <td>96.6%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Basal-bolus</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Reported target</td> <td>13</td> <td>2400</td> <td>7.0 (6.8-7.1)</td> <td>52.2% (42.2%-62.7%)</td> <td>92.1%</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td> Calculated target</td> <td>3</td> <td>567</td> <td>7.46 (6.8-7.56)</td> <td>45.7% (8.4%-86.3%)</td> <td>89.7%</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Pooled</td> <td>16</td> <td>2967</td> <td>7.02 (6.8-7.25)</td> <td>51.2% (41.4%-61.1%)</td> <td>93.7%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>The I² parameter represents the percentage of total variation across studies that is attributable to heterogeneity rather than chance. P value refers to the difference of post-treatment (final) HbA1c values between published and estimated target. HbA1c, glycosylated hemoglobin; CI, confidence interval.</p> <p>The proportion of patients at target (HbA1c <7%) was 37.2% [95% confidence interval (CI), 31.5-43.1%] with basal insulin, 35.3% (28.9-42.1%) with biphasic insulin, 37.5% (27.7-47.9%) with prandial insulin, and 51.2% (41.4-61.1%) for basal-bolus insulin, with high heterogeneity (I(2) >80% for all).</p>	Insulin regimen	Arms	N	Final HbA1c Median (interquartile)	Target: HbA1c <7% pooled (95% CI)	I ²	P value	Basal							Reported target	45	19447	7.25 (7.06-7.44)	42.5% (36.6%-48.3%)	95.7%	0.01	Calculated target	12	2168	7.83 (7.5-8.10)	29.8% (18.5%-41.2%)	94.6%		Pooled	57	21615	7.34 (7.1-7.7)	37.2% (31.5%-43.1%)	96.1%		Biphasic							Reported target	29	9792	7.3 (7.0-7.53)	44.9% (39.2%-50.7%)	89.3%	<0.001	Calculated target	20	1832	8.1 (7.7-8.3)	21.2% (14.4%-28.9%)	89.6%		Pooled	49	11624	7.49 (7.1-8.0)	35.3% (28.9%-42.1%)	85.7%		Prandial							Reported target	9	1605	7.31 (7.05-7.7)	39.6% (28.6%-51.3%)	94.6%	0.5	Calculated target	4	992	7.6 (7.05-8.1)	33.3% (8.4%-65.0%)	96.8%		Pooled	13	2597	7.3 (7.05-7.76)	37.5% (27.7%-47.9%)	96.6%		Basal-bolus							Reported target	13	2400	7.0 (6.8-7.1)	52.2% (42.2%-62.7%)	92.1%	0.2	Calculated target	3	567	7.46 (6.8-7.56)	45.7% (8.4%-86.3%)	89.7%		Pooled	16	2967	7.02 (6.8-7.25)	51.2% (41.4%-61.1%)	93.7%
Insulin regimen	Arms	N	Final HbA1c Median (interquartile)	Target: HbA1c <7% pooled (95% CI)	I ²	P value																																																																																																																	
Basal																																																																																																																							
Reported target	45	19447	7.25 (7.06-7.44)	42.5% (36.6%-48.3%)	95.7%	0.01																																																																																																																	
Calculated target	12	2168	7.83 (7.5-8.10)	29.8% (18.5%-41.2%)	94.6%																																																																																																																		
Pooled	57	21615	7.34 (7.1-7.7)	37.2% (31.5%-43.1%)	96.1%																																																																																																																		
Biphasic																																																																																																																							
Reported target	29	9792	7.3 (7.0-7.53)	44.9% (39.2%-50.7%)	89.3%	<0.001																																																																																																																	
Calculated target	20	1832	8.1 (7.7-8.3)	21.2% (14.4%-28.9%)	89.6%																																																																																																																		
Pooled	49	11624	7.49 (7.1-8.0)	35.3% (28.9%-42.1%)	85.7%																																																																																																																		
Prandial																																																																																																																							
Reported target	9	1605	7.31 (7.05-7.7)	39.6% (28.6%-51.3%)	94.6%	0.5																																																																																																																	
Calculated target	4	992	7.6 (7.05-8.1)	33.3% (8.4%-65.0%)	96.8%																																																																																																																		
Pooled	13	2597	7.3 (7.05-7.76)	37.5% (27.7%-47.9%)	96.6%																																																																																																																		
Basal-bolus																																																																																																																							
Reported target	13	2400	7.0 (6.8-7.1)	52.2% (42.2%-62.7%)	92.1%	0.2																																																																																																																	
Calculated target	3	567	7.46 (6.8-7.56)	45.7% (8.4%-86.3%)	89.7%																																																																																																																		
Pooled	16	2967	7.02 (6.8-7.25)	51.2% (41.4%-61.1%)	93.7%																																																																																																																		
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: The HbA1c target <7% can be achieved in a proportion of patients ranging from 35% to 51%, depending on the particular insulin regimen. At least one half of patients with type 2 diabetes receiving insulin analogs do not reach the HbA1c target.																																																																																																																						
Gerrald, 2012 [43] Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a	Fragestellung: To compare efficacy and safety of sitagliptin and saxagliptin with placebo and other hypoglycaemic medications in adults with type 2 diabetes																																																																																																																						
	Methodik:																																																																																																																						

<p>systematic review and meta-analysis</p>	<p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: sitagliptin or saxagliptin in FDA approved doses vs. other diabetes mediations or placebo</p> <p>Endpunkt: HbA1c, weight change, lipid concentrations</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to 3 Feb 2011</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 32 articles (n=12,944)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: criteria based on the US Preventive Service Task Force and National Health Service Centre for Reviews and Dissemination</p>
	<p>Ergebnisdarstellung:</p> <p>2 studies of good, remaining of fair quality</p> <p>Mean change of HbA1c</p> <p><i>Sitagliptin vs. placebo, monotherapy</i></p> <p>Mean difference: -0.824 (-0.948 to -0.700)</p> <p><i>Sitagliptin vs. placebo, add on</i></p> <p>Mean difference: -0.560 (-0.767 to -0.352)</p> <p><i>Saxagliptin vs. placebo, monotherapy</i></p> <p>Mean difference: -0.562 (-0.699 to -0.424)</p> <p><i>Saxagliptin vs. placebo, add on</i></p> <p>Mean difference: -0.710 (-0.805 to -0.614)</p> <p>Mean body weight change</p> <p><i>Sitagliptin vs. placebo, monotherapy</i></p> <p>Mean difference: 0.645 (0.442 to 0.847)</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>Sitagliptin and saxagliptin result in a similar modest HbA1c reductions and do not increase the risk of hypoglycaemia unless combined with other therapies.</p>
<p>Gamble, 2015 [17]</p> <p>Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To summarize evidence from and assess the quality of published systematic reviews evaluating the safety, efficacy and effectiveness of incretin-based medications used in the treatment of type 2 diabetes</p> <p>Methodik:</p>

<p>of reviews</p>	<p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (exenatide, liraglutide or lixisenatide) or dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin or alogliptin)</p> <p>Endpunkt: glycaemic control (HbA1c), fasting plasma glucose and proportion achieving a target value], macrovascular complications (i.e. cardiovascular mortality, non-fatal and fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke), microvascular complications (i.e. renal disease, neuropathy and retinopathy) and hypoglycaemia. Secondary outcomes included all-cause mortality, quality of life, weight change, cancer, pancreatitis, infections, hypersensitivity reactions, gastrointestinal adverse effects, blood pressure control and lipid control</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): until 31 October 2013</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 84 systematic reviews; 51 reviews that evaluated GLP-1 receptor agonists and 64 reviews that evaluated DPP-4 inhibitors</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: AMSTAR</p>
	<p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • majority of reviews being of low or moderate quality <p><i>Glycemic control:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • no clinically significant reductions in HbA1c were observed in high-quality systematic reviews • GLP-1 receptor agonists reduced HbA1c compared with placebo (11 WMD estimates, minimum WMD -0.72, maximum WMD -1.26) and metformin (WMD -0.75, -0.96 to -0.54), but did not reduce HbA1c compared with insulin. • Pooled estimates from six systematic reviews found that GLP-1 receptor agonists significantly reduced HbA1c compared with DPP-4 inhibitors (n=8 pooled estimated, minimum WMD -0.4, maximum WMD -0.6, all p values <0.05).

Intervention: DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists
Outcome: Change in HbA1c

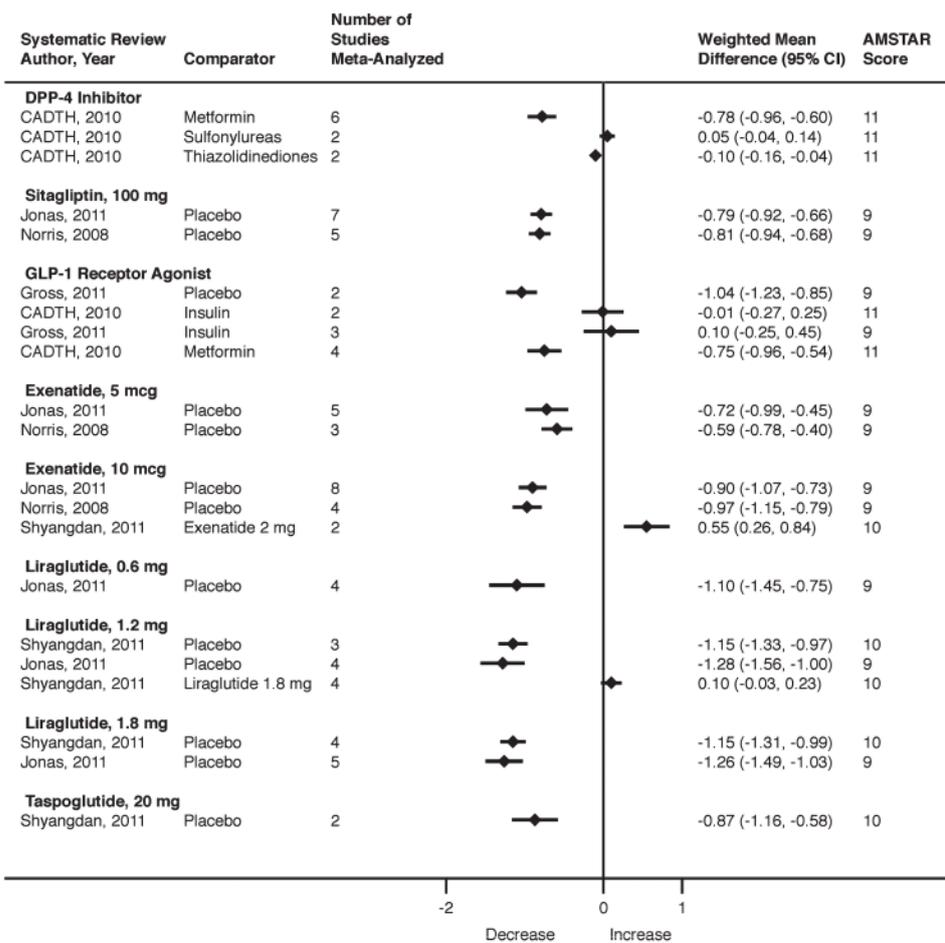


Figure 2. Results from high-quality quantitative systematic reviews for weighted mean differences in glycated haemoglobin (HbA1c) between dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists and comparators. AMSTAR, Assessment of Multiple Systematic Reviews; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

- incretin-based medications were not associated with a clinically significant risk of hypoglycaemia compared with placebo or active comparators
 - In fact, compared with sulphonylureas and insulin, two agents known to increase the risk of hypoglycaemia, incretin-based medications were associated with a reduced risk of hypoglycaemia.
- Third, our findings also confirm the well-known gastrointestinal adverse effects of incretin-based medications, notably GLP-1 receptor agonists which have a two-to-threefold increased risk of nausea and diarrhoea, and a three-to-fourfold increased risk of vomiting compared with placebo

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The evidence to date does not suggest any definitive benefits of incretin-based medications, beyond glucose-lowering, for patients with type 2 diabetes.

Esposito, 2014

Fragestellung:

<p>[15]</p> <p>Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials</p>	<p>To evaluate glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in type 2 diabetes.</p> <p>Methodik:</p> <p>Population: adults with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: Any DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin and alogliptin) vs.</p> <p>Endpunkt: difference in HbA1c between final and intermediate points</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): December 2013</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 12 studies (n= 14,829)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool to assess risk of bias</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <table border="1" data-bbox="451 846 1407 1232"> <tr> <td></td> <td>Goke 2013</td> <td>Hollander 2011</td> <td>Chacra 2011</td> <td>Williams-Herman 2010</td> <td>Rosenstock 2009</td> <td>Goke 2008</td> <td>White 2013</td> <td>Scirice 2013</td> <td>Gallwitz 2012</td> <td>Sack 2010</td> <td>Matthews 2010</td> <td>Foley 2009</td> <td></td> </tr> <tr> <td>+</td> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> </tr> <tr> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> </tr> <tr> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>Blinding of participant and personnel (performance bias)</td> </tr> <tr> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>Blinding of outcome assessment (detection bias)</td> </tr> <tr> <td>?</td> <td>+</td> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> </tr> </table> <p>The difference in HbA1c changes between final and intermediate points averaged 0.22% (95% CI 0.15% to 0.29%), with high heterogeneity (I²=91%, p<0.0001).</p> <p>Estimates of differences were not affected by the analysis of six extension trials (0.24%, 0.02 to 0.46), or five trials in which a DPP-4 inhibitor was added to metformin (0.24%, 0.16 to 0.32).</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>There is evidence that the effect of DPP-4 inhibitors on HbA1c in type 2 diabetes significantly declines during the second year of treatment.</p> <p>Anmerkung FB-Med:</p> <p>Hohe Heterogenität, die nicht erklärbar ist und auch in Sensitivitätsanalysen sichtbar war.</p>		Goke 2013	Hollander 2011	Chacra 2011	Williams-Herman 2010	Rosenstock 2009	Goke 2008	White 2013	Scirice 2013	Gallwitz 2012	Sack 2010	Matthews 2010	Foley 2009		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	+	+	?	?	?	+	+	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	?	+	?	?	?	?	+	?	+	?	Blinding of participant and personnel (performance bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Goke 2013	Hollander 2011	Chacra 2011	Williams-Herman 2010	Rosenstock 2009	Goke 2008	White 2013	Scirice 2013	Gallwitz 2012	Sack 2010	Matthews 2010	Foley 2009																																																																									
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)																																																																								
?	?	?	+	+	?	?	?	+	+	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)																																																																								
?	?	?	?	+	?	?	?	?	+	?	+	?	Blinding of participant and personnel (performance bias)																																																																								
?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)																																																																								
?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)																																																																								
<p>Eng, 2014</p> <p>[14]</p> <p>Glucagon-like</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>to assess the effect of Combination treatment with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist and basal insulin on glycaemic control, hypoglycaemia, and weight gain in patients with type 2 diabetes</p>																																																																																				

peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Methodik:

Population: adults with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment versus another treatment strategy

Endpunkt: changes in glycated haemoglobin (HbA1c); proportion of participants with an HbA1c of 7.0% or lower at the end of the intervention period; number of participants with any hypoglycaemic episode

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan 1, 1950, and July 29, 2014

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 15 studies (N=4348)

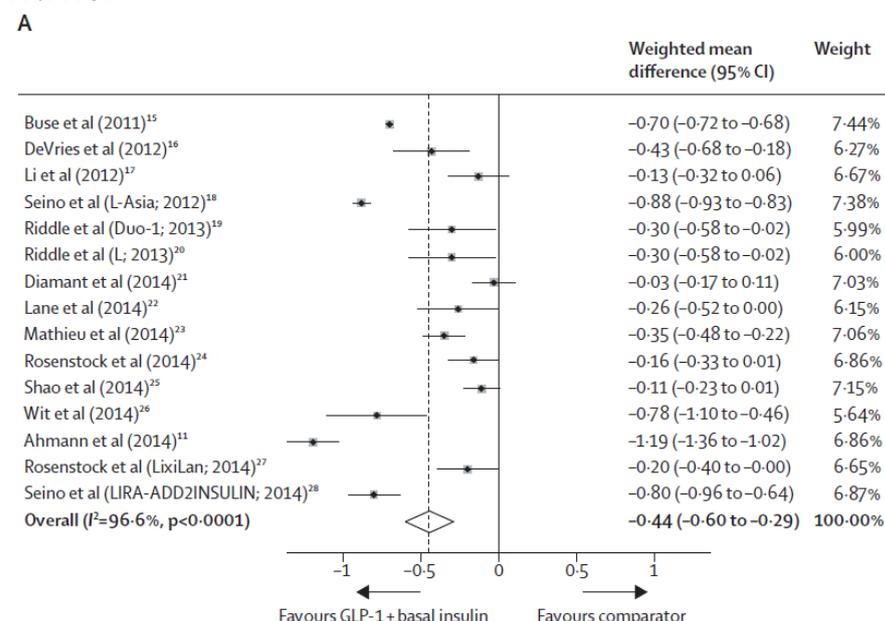
Qualität der Studien/Risk of bias: by two reviewer according to PRISMA

Ergebnisdarstellung:

All 15 randomised controlled trials reported adequate randomisation, none was stopped early, and 12 were multicentre. However, eight studies did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation and only two were not funded by industry.(more specific information in Appendix)

Comparison between other anti-diabetic treatments and GLP-1 agonist and basal insulin combination:

HbA1c:



Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded an improved mean reduction in glycated haemoglobin (HbA1c) of -0.44% (95% CI -0.60 to -0.29), an improved likelihood of achieving the target HbA1c of 7.0% or lower

(relative risk [RR] 1.92; 95% CI 1.43 to 2.56),

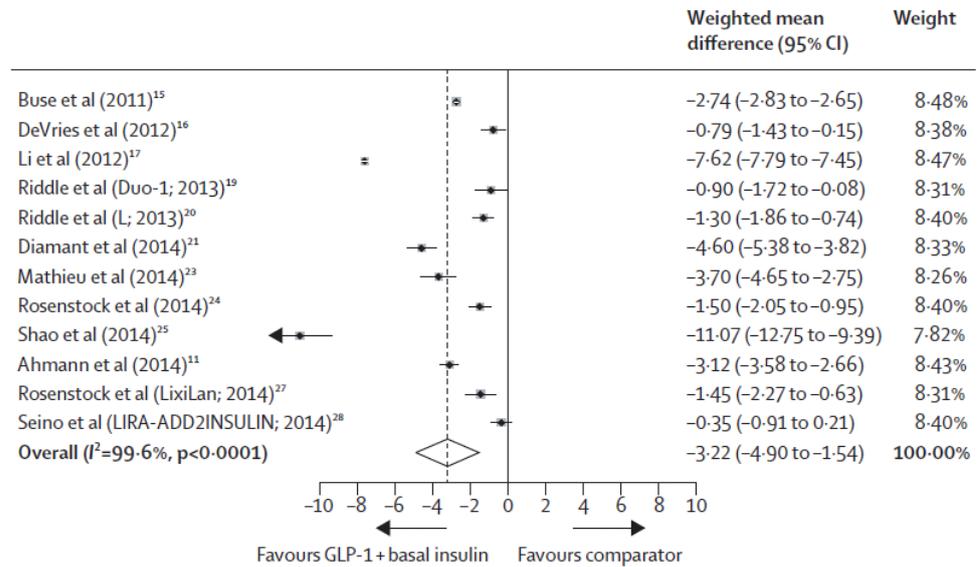
Hypoglycemia

Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded no increased relative risk of hypoglycaemia (0.99; 0.76 to 1.29)

Body weight

mean reduction in weight of -3.22 kg (-4.90 to -1.54) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin combination

C

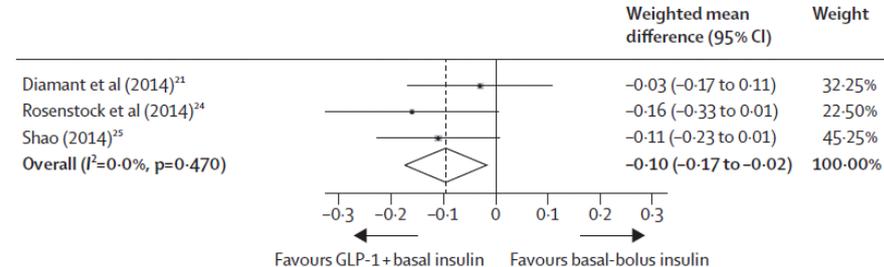


Comparison between other basal insulin regimens and GLP-1 agonist and basal insulin combination

HbA1c

Significant reduction of HbA1c of -0.1% (-0.17 to -0.02) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin,

B



Hypoglycemia:

lower relative risk of hypoglycaemia (0.67, 0.56 to 0.80) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin

	<p>B</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Relative risk (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diamant et al (2014)²¹</td> <td>0.70 (0.55-0.90)</td> <td>50.42%</td> </tr> <tr> <td>Rosenstock et al (2014)²⁴</td> <td>0.65 (0.50-0.83)</td> <td>49.21%</td> </tr> <tr> <td>Shao (2014)²⁵</td> <td>0.14 (0.01-2.65)</td> <td>0.37%</td> </tr> <tr> <td>Overall ($I^2=0.0\%$, $p=0.526$)</td> <td>0.67 (0.56-0.80)</td> <td>100.00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Body weight: reduction in mean weight (−5.66 kg; −9.8 to −1.51) in favour for GLP-1 agonist</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment can enable achievement of the ideal trifecta in diabetic treatment: robust glycaemic control with no increased hypoglycaemia or weight gain. This combination is thus a potential therapeutic strategy that could improve the management of patients with type 2 diabetes</p>	Study	Relative risk (95% CI)	Weight	Diamant et al (2014) ²¹	0.70 (0.55-0.90)	50.42%	Rosenstock et al (2014) ²⁴	0.65 (0.50-0.83)	49.21%	Shao (2014) ²⁵	0.14 (0.01-2.65)	0.37%	Overall ($I^2=0.0\%$, $p=0.526$)	0.67 (0.56-0.80)	100.00%
Study	Relative risk (95% CI)	Weight														
Diamant et al (2014) ²¹	0.70 (0.55-0.90)	50.42%														
Rosenstock et al (2014) ²⁴	0.65 (0.50-0.83)	49.21%														
Shao (2014) ²⁵	0.14 (0.01-2.65)	0.37%														
Overall ($I^2=0.0\%$, $p=0.526$)	0.67 (0.56-0.80)	100.00%														
<p>Craddy, 2014 [12] Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison</p>	<p>Fragestellung: To compare the safety and efficacy of the dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control.</p> <p>Methodik: Population: patients of any age or sex with type 2 diabetes and insufficient glycemic control (including first-, second-, and thirdline treatment regimens) Intervention: any DPP-4 inhibitor (alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin), GLP-1 or sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, or pioglitazone used in the treatment of type 2 diabetes (as monotherapy, dual or triple therapy) Komparator: any pharmacologic antidiabetic treatment, placebo, or standard of care for diabetes. Endpunkt: HbA1c (mean change from baseline and proportion of patients achieving HbA1c target), fasting plasma glucose (FPG), low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, body weight, and hypoglycemia and serious adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): November 30, 2012 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 85 publications from 83 RCTs (n=not reported) Qualität der Studien/Risk of bias: according to the methods and assessment instruments recommended by the HTA authorities in France, Germany, Italy, Spain, UK, USA, and Canada</p>															

	<p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Majority of included studies with moderate to low quality: risk of bias! MTCs (mixed treatment comparison) demonstrated no differences between DPP-4 inhibitors in mean change from baseline in glycosylated hemoglobin (HbA1c) or body weight, or the proportions of patients achieving HbA1c <7% or experiencing a hypoglycemic event patients on alogliptin plus metformin, who achieved HbA1c <7% more frequently than those treated with saxagliptin plus metformin [OR 6.41 (95% CI 3.15–11.98) versus 2.17 (95% CI 1.56–2.95)]. <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>This systematic review and MTC showed similar efficacy and safety for DPP-4 inhibitors as treatment for type 2 diabetes, either as monotherapy or combination therapy.</p>
<p>Amate et al. 2015 [1]</p> <p>Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>Our review analyses the studies that have specifically compared the association iDPP4/metformin with glimepiride/metformin, both in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (DM2).</p> <p>Methodik:</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>Intervention/Komparator: glimepiride versus any iDPP4 both used together with metformin</p> <p>Endpunkte: %HbA1c variation, fasting plasma glucose variation, patients achieving the therapeutic objective of HbA1c <7%, treatment dropouts due to lack of effectiveness and rescue treatments needed; safety endpoints: variables included were as follows: weight variation at the end of treatment; presentation of any type of adverse event; presentation of serious adverse events; patients who experienced any type of hypoglycaemia; patients who experienced severe hypoglycaemia; treatments suspended due to adverse effects; and deaths for any reason</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane library database, Medline via Pubmed until 31 December 2013</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 articles (n=5,637 patients)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p>

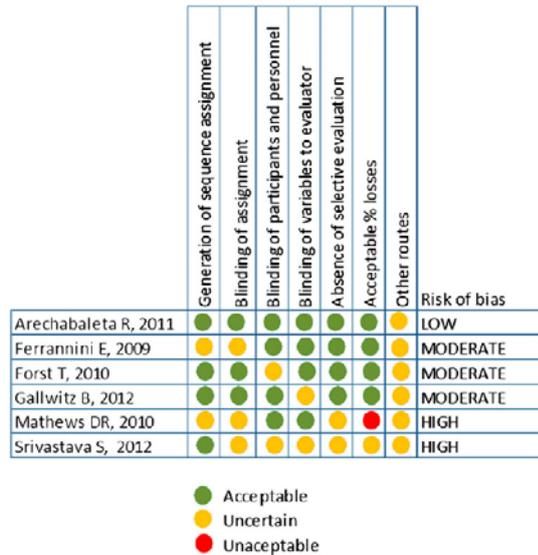


Figure 2 Assessment of the methodological quality of studies

Effectiveness

Reduction in HbA1c levels: (4 trials)

- Patients treated with glimepiride have a 12% greater reduction compared with those treated with iDPP4, WMD -0.12 (CI: $-0.16, -0.07$)

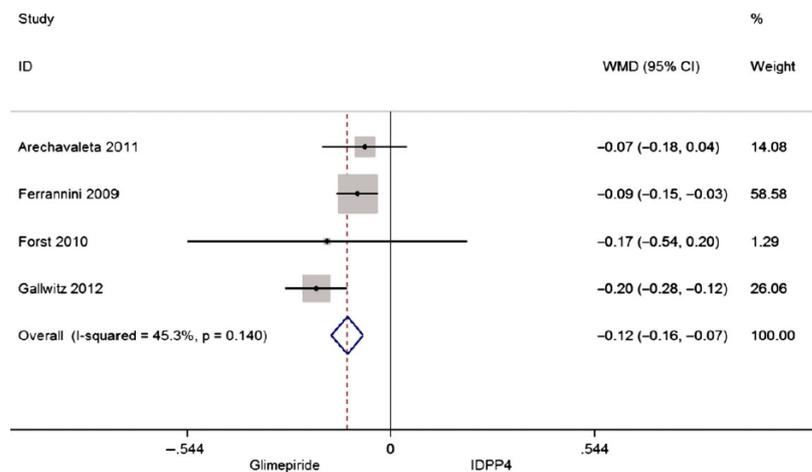


Figure 3 Meta-analysis of HbA1c (%) reduction after treatment

Proportion of patients achieving the objective of HbA1c < 7%: (3 trials)

- meta-analysis shows a favourable result for glimepiride versus iDPP4, OR: 1.14 (CI: 1.01, 1.28; $I^2 = 13.5\%$).

FPG (fasting plasma glucose) variation

- glimepiride/metformin produces a reduction 0.21 mmol/l greater than with iDPP4/metformin ($I^2 = 17.4\%$).

Dropouts because of lack of effectiveness

- there are significantly fewer dropouts, 50%, in the glimepiride group compared with the iDPP4 group

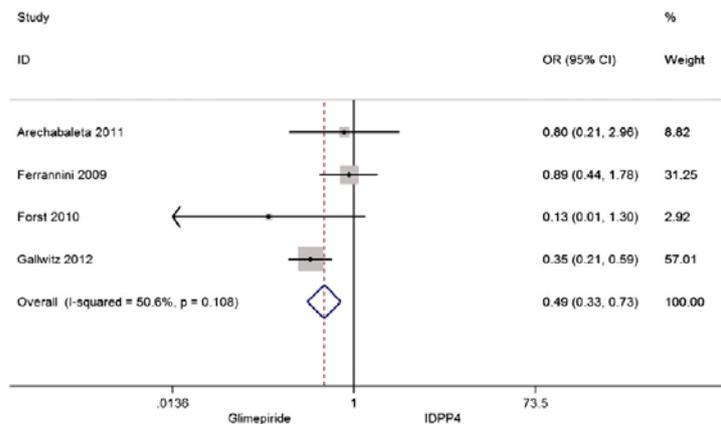


Figure 4 Risk of dropout because of the lack of effectiveness

Need for rescue treatments (2 trials)

- in the group treated with glimepiride/metformin, the risk of needing rescue treatments is 20% less than in the iDPP4/metformin group (OR: 0.80, 95% CI: 0.65, 0.99; I² = 0.0%).

Safety

Weight variation

- The greatest weight reduction, that corresponds to a difference of 1.63% from the basal level, is seen with the treatment of linagliptine after 104 weeks, while the greatest increase, which is 1.76% compared with the basal weight, is observed after 52 weeks of treatment with glimepiride.
- The overall difference between the increase in weight experienced in the groups treated with glimepiride and the decrease in weight observed in those treated with iDPP4 is 2.1 kg (95% CI: 1.78, 2.24; I² = 74.3%).

Hypoglycaemia (4 trials):

- patients treated with glimepiride: there are more cases of patients suffering from hypoglycaemia than in those treated with IDPP4: OR: 5.07 (95% CI: 4.33, 5.93; I² = 59.2%)

Discontinuation caused by adverse events (4 trials):

- greater proportion in the group treated with glimepiride, OR: 1.45 (95% CI: 1.17, 1.81; I² = 69.2%).

Deaths for any reason

- The combined analysis does not show any difference

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

	<p>A greater effectiveness is seen in the glimepiride/metformin association, which should not be diminished by slight differences in adverse effects, with absence of severe hypoglycaemia in over 98% of patients under treatment.</p>
<p>Mearns, 2015 [81] Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>We performed a NMA (Network meta-analysis) to assess the comparative efficacy and safety of adjunctive antidiabetic medication therapies in patients with Type 2 DM not adequately controlled on stable and optimized metformin monotherapy.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: non-insulin and long-acting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination adjunctive therapy) to another antidiabetic therapy or placebo (in addition to metformin)</p> <p>Endpunkt: Change in HbA1c; Body Weight; Urinary and Genital Tract Infection; Systolic Blood Pressure; Confirmed Hypoglycemia</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Mai 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 62 RCTs (n = 32,185 participants)</p> <p>Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Risk of Bias Tool → The overall quality of RCTs was rated as good to unclear with the majority of studies having few domains with a high risk of bias</p>

Figure S2. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
DeFronzo 2014	?	?	?	?	+	+	-
Bolli 2014	?	?	+	?	?	+	+
Derosa 2014	+	+	+	?	-	-	?
Haring 2014	+	+	?	?	+	+	+
Nauck 2014	?	?	+	?	+	-	-
Ridderstrale 2014	+	+	+	?	-	-	+
White 2014	+	+	+	?	+	+	-
Charbonnel 2013	+	+	-	?	?	+	+
Chawla 2013	+	?	?	?	-	-	-
Cefalu 2013	+	+	+	+	+	+	-
Derosa 2013	+	+	+	?	?	+	+
Lavalle-Gonzalez 2013	+	+	+	+	+	+	-
Rosenstock 2013	+	+	+	?	+	+	-
Rosenstock 2013b	?	+	-	?	+	+	+
Aschner 2012	+	+	-	?	?	+	-
Bergental 2012	+	+	?	+	-	-	+
DeFronzo 2012	?	?	+	?	-	-	-
Derosa 2012	?	+	+	?	+	+	+
Derosa 2012b	?	+	+	?	+	-	+
Gallwitz 2012	+	+	-	?	-	-	?
Gallwitz 2012b	+	+	+	+	-	+	-
Ljunggren 2012	+	+	+	+	+	+	+
Pan 2012	?	?	?	?	+	+	-
Rizzo 2012	?	?	-	+	+	-	-
Rosenstock 2012	?	?	?	?	+	+	+
Ross 2012	+	+	+	+	+	+	+
Arechavaleta 2011	+	+	+	?	+	+	+
Nauck 2011	+	+	+	?	-	-	-
Pfutzner 2011	?	?	?	?	+	+	+
Taskinen 2011	?	?	?	?	+	+	+
Wang 2011	+	-	-	?	?	-	-
Yang 2011	+	?	+	?	+	+	-
Bailey 2010	+	+	+	+	+	+	-
Filozof 2010	?	?	+	?	+	-	-
Goke 2010	+	+	+	?	-	+	-
Pratley 2010	+	+	-	+	-	+	+
Rigby 2010	?	?	-	?	-	-	-
Scheen 2010	?	?	+	?	+	+	-
DeFronzo 2009	+	+	+	?	-	+	-
Ferrannini 2009	?	?	+	?	-	+	-
Goodman 2009	?	?	?	?	+	+	+
Nauck 2009	+	+	?	?	-	+	+
Nauck 2009b	+	+	+	?	-	+	+
Hamann 2008	+	+	+	?	-	+	+
Khanolkar 2008	?	?	-	?	+	-	-
Raz 2008	+	?	?	?	+	+	-
Scott 2008	?	?	?	?	+	+	-
Bosi 2007	?	?	?	?	+	+	-
Nauck 2007	?	?	?	?	+	+	-
Ristic 2006	+	+	+	?	+	+	-
DeFronzo 2005	?	?	+	?	+	+	+
Feinglos 2005	?	?	?	?	+	+	+
Matthews 2005	?	?	+	?	+	+	+
Ahren 2004	?	?	?	?	+	+	+
Gomez-Perez 2002	?	?	?	?	-	+	-
Marre 2002	+	+	+	?	+	+	-
Charpentier 2001	+	+	+	?	+	+	-
Van 2001	+	?	+	?	-	+	+
Halimi 2000	?	?	?	?	+	-	-
Fonseca 2000	+	?	+	+	+	+	-
Moses 1999	?	?	?	?	+	+	+
Rosenstock 1998	?	?	?	?	-	+	+

Ergebnisdarstellung

Change in HbA1c

SGLT2 Inhibitors

- Similar effects on reducing HbA1c when compared to placebo (ranging from 0.48% for dapagliflozin to 0.72% for canagliflozin).
- Compared to the other active single agents, canagliflozin was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with dapagliflozin, nateglinide and saxagliptin; and empagliflozin was

significantly more efficacious compared to dapagliflozin and saxagliptin.

- Dapagliflozin was inferior in reducing HbA1c when compared to 11 (50%) of the other active single agents
- all SGLT-2 inhibitors were found to be clinically sig. superior to placebo (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%)
- none of the SGLT2 inhibitors were clinically superior in reducing HbA1c to any other active agents analyzed.

Combination Agents.

- Combination agents were associated with significant reductions in HbA1c when compared to placebo (alogliptin/pioglitazone: 1.24, 95% CI: 1.02–1.45%; empagliflozin/linagliptin: 1.13%, 95% CI: 0.92–1.34%).
- Alogliptin/pioglitazone significantly reduced HbA1c when compared to all other therapies except for insulin glargine, glibenclamide and repaglinide;
- Empagliflozin/linagliptin was more efficacious when compared to all other active single agents except for insulin glargine, glibenclamide, repaglinide and acarbose.
- In terms of clinical superiority (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) alogliptin/pioglitazone and empagliflozin/linagliptin were clinically superior to 52% and 24% of the other antidiabetic medications analyzed, respectively. Alogliptin/pioglitazone was clinically superior to all DPP-4 inhibitors, colesevelam, dapagliflozin, glipizide, lixisenatide, miglitol, nataglinide, empagliflozin and pioglitazone.
- Empagliflozin/linagliptin was clinically superior to canagliflozin, dapagliflozin, glipizide, miglitol, nateglinide and saxagliptin.

All Other Agents

- All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c relative to placebo, ranging from 0.43% for miglitol to 1.29% for glibenclamide
- Exenatide showed significant reductions in HbA1c when compared to the DPP-4 inhibitors, lixisenatide, miglitol, nateglinide, glipizide and dapagliflozin.

Body Weight

SGLT2 Inhibitors

- All SGLT2 inhibitors were associated with significant weight loss when compared to placebo (range: 2.08–2.17 kg)

- SGLT2 inhibitors were associated with statistically greater weight loss compared to all other agents analyzed except GLP-1 analogs, empagliflozin/ linagliptin and miglitol.

Combination Agents

- empagliflozin/linagliptin was associated with significant weight loss compared to all other agents except SGLT-2 inhibitors, and GLP-1 analogs.
- In terms of clinically superior weight gain, (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg), alogliptin/pioglitazone was associated with clinically superior weight gain compared to SGLT2 inhibitors, empagliflozin/linagliptin, GLP-1 analogs, and miglitol (range: 3.54–4.65 kg).

All Other Agents

- GLP-1 analogs and miglitol were associated with significant weight loss (range: 1.15–2.26 kg) but there was no weight change with acarbose, any DPP-4 inhibitor, colesevelam and nateglinide when compared to placebo.
- When comparing active agents, GLP-1 analogs were associated with statistically greater weight loss when compared to all other agents except SGLT2 inhibitors and miglitol. While several agents exhibited statistically significant weight loss, no agent demonstrated clinically superior weight loss compared to placebo (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg).
- When comparing the clinical superiority of single active agents, TZDs were associated with clinically superior weight gain when compared to GLP-1 analogs (range: 3.22–4.41 kg).

Systolic Blood Pressure

SGLT2 Inhibitors

- All SGLT2 inhibitors were associated with a decrease in SBP compared with placebo in the NMA (range: 4.14–5.14 mmHg. When comparing active agents, SGLT2 inhibitors significantly reduced SBP when compared to the SUs (glimepiride, glipizide) (range: 4.4–5.64 mmHg), and saxagliptin and sitagliptin (range: 2.26–5.79 mmHg)
- No SGLT2 inhibitor showed clinical superiority (lower bound of the 95%CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent.

Combination Agents

- Empagliflozin/linagliptin was associated with a decrease in SBP when compared with placebo in the NMA (5.43 mmHg, 95% CI: 2.47–8.39 mmHg). In head to head comparisons, empagliflozin/linagliptin significantly reduced SBP when compared to SUs, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin; however it did not show clinical superiority

compared to any other active agents. There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint.

All Other Agents

- Liraglutide (3.04 mmHg, 95% CI: 1.03–5.05 mmHg) and sitagliptin (1.88 mmHg, 95% CI: 0.38–3.38 mmHg) were associated with a decrease in SBP compared with placebo. No medication showed clinical superiority (lower bound of the 95% CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent; however, there were no data to evaluate 12 (48%) of the agents for this endpoint.

Confirmed Hypoglycemia

SGLT2 Inhibitors

- Upon NMA, the SGLT2 inhibitors were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 inhibitor (RR range, 4.14–22.93).

Combination Agents

- Empagliflozin/linagliptin was not associated with increased risk of hypoglycemia compared with placebo in the NMA (0.38, 95% CI: 0.06–2.34). In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide, both meglitinides and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to empagliflozin/linagliptin (RR range, 10.54–49.88). There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint.

All Other Agents

- All GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors, TZDs, repaglinide and acarbose were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo.
- In the active drug comparisons, insulin glargine and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 or DPP-4 inhibitor (RR range, 4.32–71.29). There were no data to evaluate glibenclamide, colesevelam and miglitol for this endpoint.

Urinary and Genital Tract Infection

- NMA suggested canagliflozin and empagliflozin were associated with an increased risk of GTI when compared with placebo; with dapagliflozin (RR 2.16, 95% CI 0.97–4.82) trending towards an increased risk versus placebo. However, only 10 identified RCTs evaluating 8 of 25 agents reported GTI data

	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Our HbA1c results showed both statistical differences and clinical superiority between antidiabetic therapies. • All therapies significantly reduced HbA1c, but to differing degrees when compared to placebo. Combination therapies (empagliflozin/linagliptin and alogliptin/pioglitazone) and insulin glargine were statistically and clinically superior in reducing HbA1c compared to a majority of other antidiabetic agents. • As a class, the SGLT2 inhibitors were similar in efficacy to other non-insulin monotherapies recommended by the ADA as add-ons to metformin, which warrants an update to clinical practice guidelines to include them as a treatment option. • The newest class of antidiabetic agents, the SGLT2 inhibitors, was found to provide similar HbA1c efficacy to other non-insulin monotherapies (albeit not oral combination therapies) with the added benefits of weight loss, reduced SBP and a low risk of hypoglycemia; but at a cost of an increased risk of GTI. • Combination therapies resulted in some of the largest reductions in HbA1c and may be appropriate for patients requiring profound (>1%) HbA1c reductions after failing optimized metformin.
<p>Patil,2012 [88] Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The aim of this meta-analysis was to determine the effects of DPP4 inhibitors on CV events by analyzing all relevant randomized controlled trials (RCTs) of patients with type 2 DM treated with DPP4 inhibitor monotherapy versus other oral hypoglycemic agents or placebo.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Population:</u> Pat. mit DM Typ II</p> <p><u>Intervention/ Komparator:</u> DPP4 inhibitor monotherapy versus other oral hypoglycemic agents or placebo</p> <p><u>Endpunkt:</u> adverse CV side effects (death from CV causes, nonfatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure, and arrhythmias)</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> Systematische Literaturrecherche 1980 to September 2011</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 18 RCTs (8,544 patients → (4,998 randomized to a DPP4 inhibitor and 3,546 to placebo)</p> <p><u>Quality Assessment/Risk of bias:</u> Jadad criteria (Overall, included studies were of adequate methodologic quality (mean Jadad score 3.5 for included studies, 14 of 20 studies had a score ≥ 3).</p>

Studies included for meta-analysis with basic characteristics of enrolled patients and details about drug therapy in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and comparator arms

Study	Region	Mean Age (years)	Men	DPP4 Inhibitor	Dose (mg)	Comparator	Duration (weeks)	Study Size	Follow-Up (person-years)	Jada Score
Bosi et al ¹⁴	multiregional	53	59%	vildagliptin	50	metformin	24	1,179	28,296	2
DeFronzo et al ¹²	multiregional	53	53%	alogliptin	12.5, 25	placebo	26	329	8,554	5
Pfützner et al ¹⁰	multiregional	52	50%	saxagliptin	10	metformin	76	1,306	99,256	4
Williams-Herman et al ⁴	multiregional	54	50%	sitagliptin	100	metformin	104	1,091	113,464	5
Aschner et al ¹³	multiregional	56	48%	sitagliptin	100	metformin	24	1,050	25,200	5
Foley and Sreenan ¹¹	multiregional	55	59%	vildagliptin	50	sulfonylureas	104	1,092	113,568	4
Rosenstock et al ⁸	multiregional	53	51%	saxagliptin	2.5, 5, 10	placebo	24	401	9,624	5
Schweizer et al ⁶	multiregional	71	48%	vildagliptin	100	metformin	24	335	8,040	4
Chan et al ¹⁵	multiregional	69	48%	sitagliptin	25, 50, 100	sulfonylureas	54	91	4,914	4
Schweizer et al ⁵	multiregional	53	54%	vildagliptin	100	metformin	52	780	40,560	3
Pi-Sunyer et al ⁹	multiregional	51	56%	vildagliptin	50, 100	placebo	24	354	8,496	3
Rosenstock et al ⁷	multiregional	54	55%	vildagliptin	50	TZD	104	598	62,192	5
Foley et al ¹⁷	North America	57	58%	vildagliptin	100	placebo	52	59	3,068	3
Unpublished ¹⁸	Asia	61	72%	alogliptin	6.25, 12.5, 25, 50	voglibose, placebo	52	474	24,648	2
Unpublished ³	multiregional	55	44%	saxagliptin	2.5, 5	placebo	24	365	8,760	2
Unpublished ¹⁶	North America	55	39%	saxagliptin	5	metformin, placebo	116	36	4,176	2
Unpublished ²⁰	Asia	51	55%	saxagliptin	5	placebo	24	568	13,632	2
Unpublished ¹⁹	Asia	48	56%	saxagliptin	5	placebo	24	213	5,112	2

TZD = thiazolidinedione

Ergebnisdarstellung

- 2,228 patients (44.6%) were treated with vildagliptin, 1,343 (26.9%) with saxagliptin, 772 with sitagliptin (15.4%), and 655 (13.1%) with alogliptin
- Overall, use of DPP4 inhibitors was associated with a lower risk of adverse CV effects (RR 0.48, 95% CI 0.31 to 0.75, p=0.001 and a lower risk of nonfatal myocardial infarction or acute coronary syndrome (RR 0.40, 95% CI 0.18 to 0.88, p=0.02)
- Subgroup analysis by the studied DPP4 inhibitors showed a significantly lower risk of adverse CV events with sitagliptin (RR 0.37, 95% CI 0.21 to 0.68, p=0.001) but not with saxagliptin (RR 0.64, 95% CI 0.23 to 1.76, p= 0.39), alogliptin (RR 1.73, 95% CI 0.21 to 13.93, p=0.61), or vildagliptin (RR 0.50, 95% CI 0.13 to 1.92, p=0.31; Figure 4).
- Risk of adverse CV events with DPP4 inhibitor therapy was not significantly different compared to placebo (RR 1.05, 95% CI 0.39 to 2.82, p= 0.92) but was significantly lower compared to metformin (RR 0.42, 95% CI 0.20 to 0.87, p=0.02) and other oral hypoglycemic agents including sulfonylureas and thiazolidinediones (RR 0.33, 95% CI 0.16 to 0.67, p=0.002).
- In addition, studies with a duration of 52 weeks demonstrated a lower risk of adverse CV events with DPP4 inhibitor treatment compared to control (RR 0.37, 95% CI 0.21 to 0.63, p=0.0003), which was not seen in the subset of studies with 52 weeks of DPP4 inhibitor therapy (RR 0.78, 95% CI 0.38 to 1.60, p=0.50)
- Analysis without including studies that had no events in the 2 arms showed no change in effect size; the RR of major adverse CV side effects was 0.48 (95% CI 0.31 to 0.75, p=0.001). In analysis without including sitagliptin studies, the RR for major adverse CV side effects with other DPP4 inhibitors was 0.65 (95% CI 0.35 to 1.23, p= 0.19)

	<p>compared to placebo or other oral hypoglycemic agents.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was no significant heterogeneity within the group of pooled studies (I² 0%, p=0.68). The funnel plot did not show evidence for publication bias. <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The present meta-analysis demonstrated a significant decrease in events when DPP4 inhibitors were compared to other type 2 DM glucose-lowering therapies, DPP4 inhibitors did not decrease events compared to placebo</p> <p>⇒ Nevertheless, we cannot determine whether the difference between CV outcomes in our meta-analysis was due to decreased risks with DPP4 inhibitors or increased risks with active type 2 DM comparators (sulfonylureas, thiazolidinediones, metformin, etc.).</p>
<p>Orme, 2014 [87] A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The primary objective of this study was to estimate the relative effect of the novel agent dapagliflozin versus existing classes of anti-diabetes therapy on key outcomes of interest, including HbA1c, weight, systolic blood pressure, and hypoglycaemia, when used as add-on treatments to SUs for patients with T2DM inadequately controlled by SU monotherapy with diet and exercise.</p> <p>Methodik</p> <p><u>Population:</u> Pat. mit DM Typ II</p> <p><u>Intervention/ Komparator:</u> Pharmacological therapies that would be added to a SU in clinical practice when SU monotherapy does not provide adequate glycaemic control/ Active arms: Dual therapies of interest namely drugs/doses licensed in the EU, as a dual therapy in combination with a SU and as used in clinical practice</p> <p><u>Endpunkt:</u> HbA1c, weight, systolic blood pressure, proportion (number) of patients experiencing at least 1 hypoglycaemia episode</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> Syst. Literaturrecherche (bis April 2013)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs (k.A.)</p> <p><u>Quality Assessment/Risk of bias:</u> Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias → The quality assessment of the included studies indicated a low risk of bias overall</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ 5 Studien: DPP-4 inhibitors (3 studies), GLP-1 analogues (1 study) and SGLT2 inhibitors (1 study)</p>

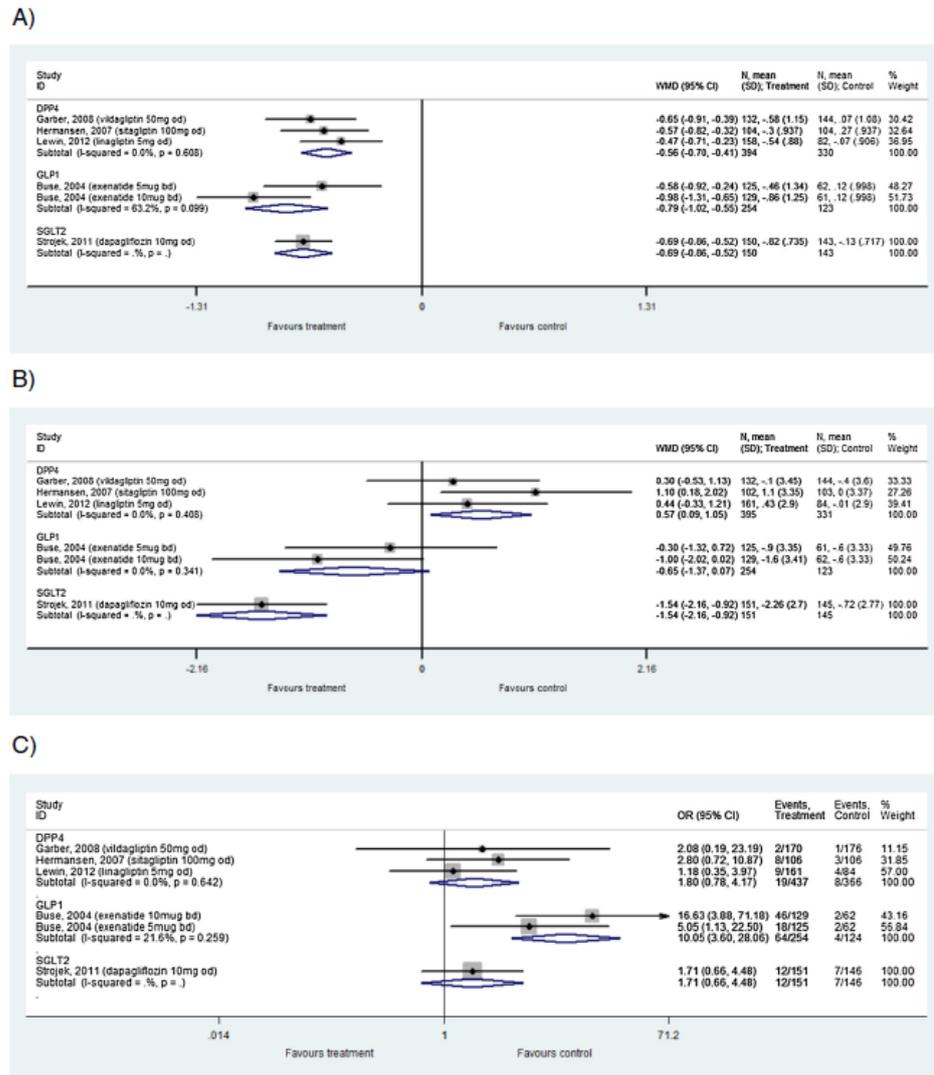
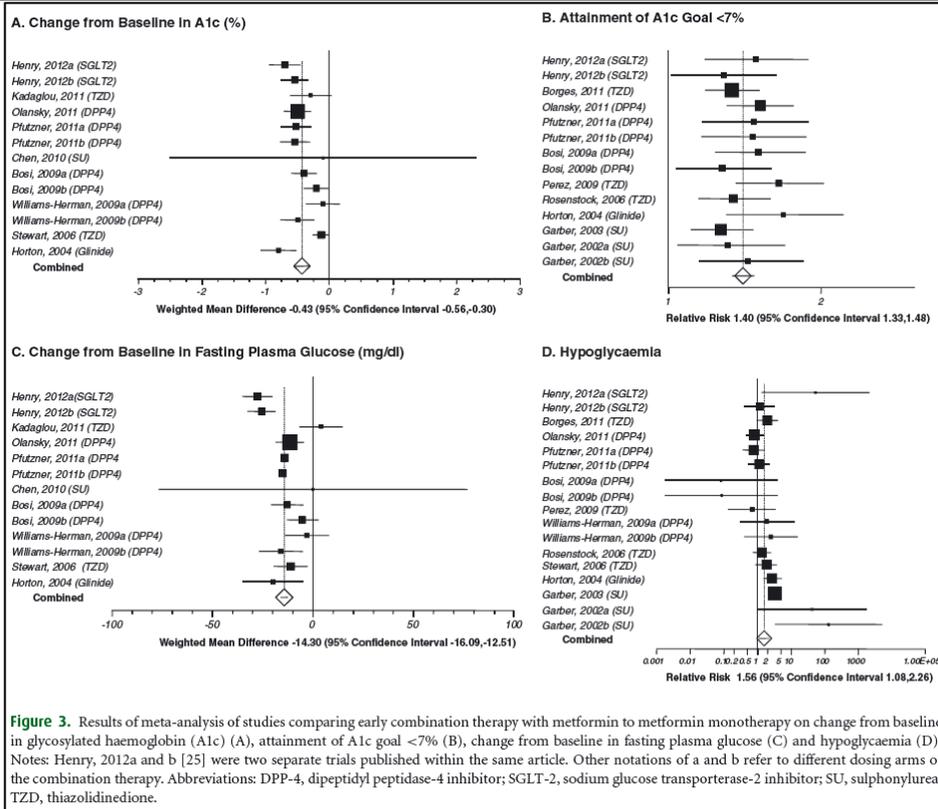


Figure 3 Direct meta-analysis forest plots versus placebo-control. **A)** HbA1c weighted mean difference, **B)** weight (kg) weighted mean difference, **C)** hypoglycaemia odds ratio; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1, glucagon-like peptide-1 analogues; N, number of patients; OR, odds ratio; SD, standard deviation; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2 inhibitors; WMD, weighted mean difference.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Dapagliflozin, the first-in-class SGLT2 inhibitor was compared with 2 classes of anti-diabetes treatments licensed in the EU for use as add-on therapy to SUs for patients with T2DM in the current NMAs.
- All 3 classes of treatment provided better short-term glycaemic control when used in combination with an SU compared to SU monotherapy, with no significant differences between classes. However, NMA revealed that there were differences between dapagliflozin and the other classes of treatment in terms of impact on weight (dapagliflozin compared to
- DPP-4 inhibitors) and incidence of hypoglycaemia (dapagliflozin compared to GLP-1 analogues).
- Careful consideration and comparison of drug class risk-benefits

	<p>should be made when selecting appropriate add-on drug combinations for the treatment of T2DM.</p> <p>Hinweis FbMed</p> <ul style="list-style-type: none"> This study was funded by Bristol-Myers Squibb Rueil-Malmaison, France and AstraZeneca, Brussels, Belgium. MO is a paid consultant of Bristol-Myers Squibb. PF, IDL, GW and MR are employees of Bristol-Myers Squibb. IDL and GW are also shareholders of Bristol-Myers Squibb. RT was an employee of AstraZeneca throughout the duration of the study. 																																																																																																																								
<p>Phung, 2013</p> <p>[90]</p> <p>Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>we conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the effect of early combination pharmacotherapy in patients with diagnosed type 2 diabetes, compared to metformin monotherapy.</p> <p>Methodik</p> <p><u>Population:</u> Pat. mit DM Typ II (newly diagnosed within 3months)</p> <p><u>Intervention/ Komparator:</u> combination regimen that includes metformin to metformin monotherapy</p> <p><u>Endpunkt:</u> A1c, FPG, hypoglycaemia, measures of insulin sensitivity or measures of pancreatic β-cell function</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> Syst. Literaturrecherche (bis Juli 2012)</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 15 RCTs</p> <p><u>Quality Assessment/Risk of bias:</u> Cochrane Risk of Bias tool</p> <table border="1" data-bbox="440 1290 1158 1827"> <thead> <tr> <th></th> <th>Random sequence generation</th> <th>Allocation concealment</th> <th>Blinding of participants and personnel</th> <th>Blinding of outcome assessment</th> <th>Incomplete outcome data</th> <th>Selective outcome reporting</th> <th>Other bias</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Garber, 2002</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>?</td><td>+</td></tr> <tr><td>Garber, 2003</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Horton, 2004</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Rosenstock, 2006</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td></tr> <tr><td>Stewart, 2006</td><td>?</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>?</td><td>+</td></tr> <tr><td>Bosi, 2009</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Perez, 2009</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>?</td><td>+</td></tr> <tr><td>Williams-Herman, 2009</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Chen, 2010</td><td>+</td><td>?</td><td>-</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Borges, 2011</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Kadaglou, 2011</td><td>?</td><td>?</td><td>-</td><td>+</td><td>?</td><td>?</td><td>+</td></tr> <tr><td>Olansky, 2011</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Pfutzner, 2011</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr><td>Henry, 2012</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>+</td><td>+</td></tr> </tbody> </table> <p>Ergebnisdarstellung</p>		Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other bias	Garber, 2002	+	?	+	+	?	?	+	Garber, 2003	+	+	+	+	?	+	+	Horton, 2004	+	?	+	+	?	+	+	Rosenstock, 2006	+	+	+	+	+	?	+	Stewart, 2006	?	?	+	+	?	?	+	Bosi, 2009	+	?	+	+	?	+	+	Perez, 2009	+	?	+	+	?	?	+	Williams-Herman, 2009	+	+	+	+	+	+	+	Chen, 2010	+	?	-	?	+	+	+	Borges, 2011	+	?	+	+	?	+	+	Kadaglou, 2011	?	?	-	+	?	?	+	Olansky, 2011	+	+	+	+	+	+	+	Pfutzner, 2011	+	+	+	+	+	+	+	Henry, 2012	+	+	+	+	?	+	+
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other bias																																																																																																																		
Garber, 2002	+	?	+	+	?	?	+																																																																																																																		
Garber, 2003	+	+	+	+	?	+	+																																																																																																																		
Horton, 2004	+	?	+	+	?	+	+																																																																																																																		
Rosenstock, 2006	+	+	+	+	+	?	+																																																																																																																		
Stewart, 2006	?	?	+	+	?	?	+																																																																																																																		
Bosi, 2009	+	?	+	+	?	+	+																																																																																																																		
Perez, 2009	+	?	+	+	?	?	+																																																																																																																		
Williams-Herman, 2009	+	+	+	+	+	+	+																																																																																																																		
Chen, 2010	+	?	-	?	+	+	+																																																																																																																		
Borges, 2011	+	?	+	+	?	+	+																																																																																																																		
Kadaglou, 2011	?	?	-	+	?	?	+																																																																																																																		
Olansky, 2011	+	+	+	+	+	+	+																																																																																																																		
Pfutzner, 2011	+	+	+	+	+	+	+																																																																																																																		
Henry, 2012	+	+	+	+	?	+	+																																																																																																																		



- Combination therapy significantly reduced A1c compared to metformin monotherapy [WMD -0.43% (-0.56 to -0.30)]
- Combination therapy significantly increased the attainment of goal A1c compared to metformin monotherapy [RR 1.40 (1.33–1.48)] → Neither heterogeneity ($I^2 = 0\%$) nor publication bias (Egger's p -value = 0.23) was detected.
- Combination therapy significantly reduced FPG compared to metformin monotherapy [WMD -14.30 mg/dl (-16.09 to -12.51)]
- A significant increase in the risk of hypoglycaemia was found with combination therapy in comparison to metformin monotherapy [RR 1.56 (1.08–2.26)] A moderate level of heterogeneity was found ($I^2 = 52.7\%$) although publication bias was not detected (Egger's p -value = 0.55). In a sensitivity analysis whereby SUs and glinides were excluded (13 comparisons analysed), the risk of hypoglycaemia was no longer significantly increased in the combination group compared to metformin monotherapy [RR 1.20 (0.91–1.56)].

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- The results of this meta-analysis suggest that the use of combination therapy versus metformin monotherapy upon initiation of pharmacologic therapy in type 2 diabetes is beneficial in improving glycaemic outcomes.
- The studies that were included in the analysis had an inconsistent definition of treatment-naïve, with some studies allowing patients to

	be included even if they had use of antidiabetic drugs in the distant past.																		
	<p>Anmerkung FB-Med:</p> <p>O. J. P. and D. M. S. (who designed the study) have received grant funding from Merck & Co, Inc. S. S. E. and S. N. R. are employees of Merck & Co, Inc.</p>																		
<p>Poolsup,2012</p> <p>[91]</p> <p>Efficacy of Various Antidiabetic Agents as Add-On Treatments to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Our paper was aimed at determining the efficacy of combination therapy of metformin with any antidiabetic agents in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone</p>																		
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: metformin alone compared with two different antidiabetic drugs in combination with metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c</p> <p>Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (k.A. zum Suchzeitraum)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs (k.A.)</p> <p>Quality Assessment/Risk of bias: Jadad's scale</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Quality Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Scott et al.</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>2 Bolli et al.</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>3 Charbonnel</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>4 Garber et</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>5 Umpierrez</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>6 Hamann et</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>7 Derosa et</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>8 Kvapil et al.</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Quality Score	1 Scott et al.	3	2 Bolli et al.	3	3 Charbonnel	5	4 Garber et	4	5 Umpierrez	2	6 Hamann et	4	7 Derosa et	5	8 Kvapil et al.	3
	Studie	Quality Score																	
1 Scott et al.	3																		
2 Bolli et al.	3																		
3 Charbonnel	5																		
4 Garber et	4																		
5 Umpierrez	2																		
6 Hamann et	4																		
7 Derosa et	5																		
8 Kvapil et al.	3																		
<p>Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Medikamentenvergleiche</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. thiazolidinediones (TZDs) vs. dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP IV inhs) (n=2 Studien) 2. TZDs vs. sulphonylureas (SUs) (n=4 Studien) 3. pioglitazone versus rosiglitazone (n=1 Studie) 																			

4. biphasic insulin aspart 30 versus glibenclamide (n=1 Studie)

HbA1c

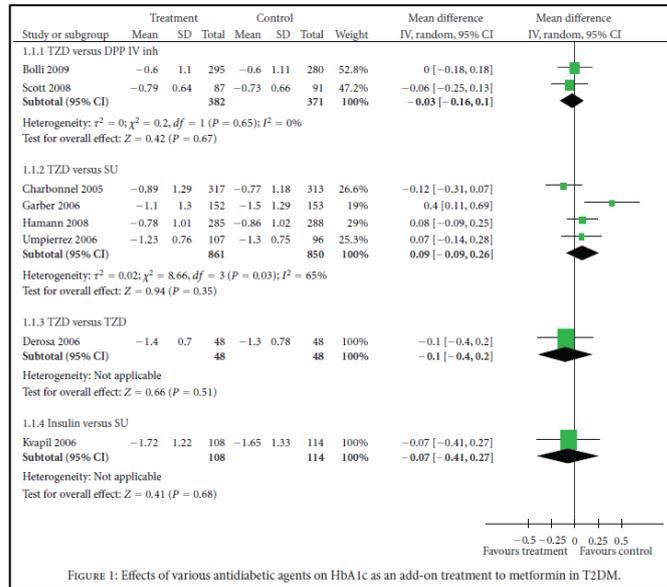


FIGURE 1: Effects of various antidiabetic agents on HbA1c as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPG

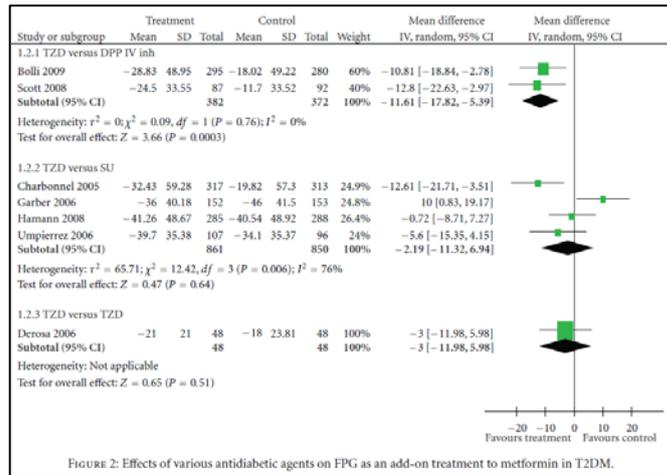


FIGURE 2: Effects of various antidiabetic agents on FPG as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPI

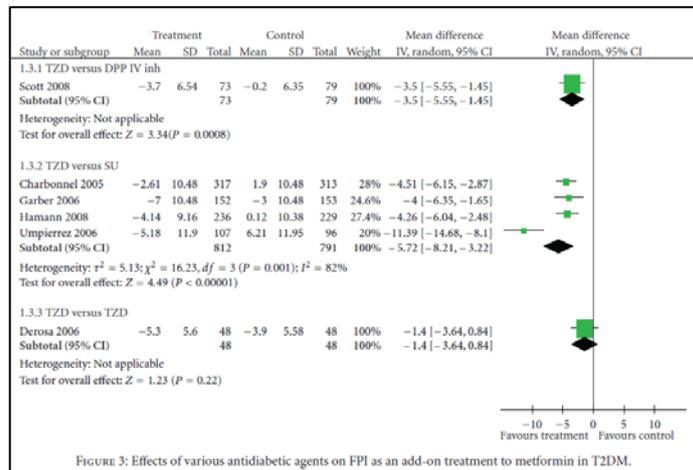


FIGURE 3: Effects of various antidiabetic agents on FPI as an add-on treatment to metformin in T2DM.

	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • The results of this analysis suggest that TZDs were as effective as DPP IV inhs in reducing HbA1c value in type 2 diabetes patients who had been treated with metformin alone. • However, FPG better improved with TZDs than with DPP IV inhs. From its mechanism of actions, TZDs may reduce FPI more than does DPP IV inhs. • Given the limitations of the published data, large sample size, high quality, randomized controlled trials of combination treatment with metformin, and other agents are warranted. 																																				
<p>Price, 2015 [92]</p> <p>Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review</p>	<p>Fragestellung</p> <p>evaluated the incidence of CV morbidity and mortality in adults with type 2 diabetes taking different insulin regimens</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: Primär: incidence of CV (fatal and/or non-fatal myocardial infarction (MI), fatal and/or non-fatal stroke, CV death, and major acute coronary event (MACE) as defined by the studies reviewed. Sekundär: all-cause mortality</p> <p>Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Februar 2014)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Studien (2 RCTs & 6 Kohortenstudien)</p> <p>Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Risk of Bias tool (RCTs) und Newcastle-Ottawa Scale (Kohortenstudien)</p> <table border="1" data-bbox="440 1424 1385 1720"> <thead> <tr> <th colspan="9">Appendix C. Assessment of RCTs for risk of bias using the Cochrane risk of bias tool</th> </tr> <tr> <th>Study</th> <th>Random sequence generation?</th> <th>Allocation concealment?</th> <th>Blinding of participants and personnel?</th> <th>Blinding of outcome assessment?</th> <th>Incomplete outcome data addressed?</th> <th>Free of selective reporting?</th> <th>Free of other bias?</th> <th>Overall risk of bias</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Raz et al., 2009</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>High</td> </tr> <tr> <td>UGDP, 1982</td> <td>Yes</td> <td>Unclear</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>High</td> </tr> </tbody> </table>	Appendix C. Assessment of RCTs for risk of bias using the Cochrane risk of bias tool									Study	Random sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of participants and personnel?	Blinding of outcome assessment?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	Overall risk of bias	Raz et al., 2009	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	High	UGDP, 1982	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	No	High
Appendix C. Assessment of RCTs for risk of bias using the Cochrane risk of bias tool																																					
Study	Random sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of participants and personnel?	Blinding of outcome assessment?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	Overall risk of bias																													
Raz et al., 2009	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	High																													
UGDP, 1982	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	No	High																													

Appendix D. Assessment of cohort studies for risk of bias using the Newcastle-Ottawa Scale									
Study	Selection		Comparability			Outcome	Score		
	Representativeness of exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of design or analysis (* if adjusted for HbA1c, * if multiple factors)	Assessment of outcome		Was follow-up long enough for outcome to occur? (>2 years)	Adequacy of follow-up of cohorts
Gamble et al., 2010	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from community pharmacies (total cumulative insulin exposure)*	Yes*	Age, sex, chronic disease score, severity of diabetes, oral diabetes medications, selected medications, hospital admission 1 year prior to insulin exposure*	Record linkage: vital statistics and ICD-9 codes*	Yes*	Complete follow-up*	8
Hall et al., 2012	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from general practitioner (>1 insulin prescriptions required)*	Yes*	Age, sex, diabetes duration, escalation 2004-2007, cholesterol, BMI, smoking status, eGFR, history of vascular disease and its risk factors (hyperlipidaemia, body mass index, smoking status, estimated GFR, microalbuminuria), oral diabetes medications and cardiovascular therapies, year of starting insulin, most recent HbA1c**	Record linkage: Read codes from general practitioner records*	Yes*	Complete follow-up*	9
Juhaeri et al., 2009	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from community pharmacies (number of insulin prescriptions required not stated)*	No	Age, sex, history of hypertension, history of dislipidaemia, days supply, duration of diabetes *	Record linkage: ICD-9CM codes*	No	Complete follow-up*	6
Kress et al., 2012	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from general practitioner (1 or more insulin prescriptions required)*	No	Age, sex, region, urban residency, diabetologist care, private health insurance, Charlson comorbidity score, hypertension, hyperlipidaemia, depression, co-medication with insulin, previous treatment with regular insulin, co-medication with oral diabetes medications, co-medication with antihypertensives, lipid-lowering drugs, antithrombotic agents, baseline microvascular complications*; HbA1c adjustment in sensitivity analysis*	Record linkage: ICD-10 codes*	Yes*	Complete follow-up*	8

Ergebnisdarstellung

Study/trial or database	Study population	Insulin exposures	Patients (n)	Study period (mean follow-up (months))
Randomised clinical trials				
Raz <i>et al</i> ¹⁴ (HEART2D)	Patients with T2DM +recent MI	Insulin lispro NPH insulin or insulin glargine	557 558	2002–2005 (32)
UGDP ¹⁵	Incident T2DM	Fixed: U-80 Lente Iletin insulin (10, 12, 14 or 16 U/day) Variable: U-80 Lente Iletin insulin or other insulins, as much as required to maintain 'normal' glucose control (minimum 5 U/day)	210 204	1961–1975 (150)
Cohort studies				
Gamble <i>et al</i> ¹⁶ (Saskatchewan Health)	New users of insulin	Low exposure: <3 rx's/year Moderate exposure: 3–12 rx's/year (<1 vial/month) High exposure: ≥12 rx's/year (<1 vial/month)	1443	1991–1996 (61)
Hall <i>et al</i> ¹⁷ (The Health Information Network)	New users of insulin	Premixed insulin (after 2 or 3 baseline OADs) NPH insulin (after 2 or 3 baseline OADs) Basal insulin (after 2 or 3 baseline OADs)	1399 601 1427	2000–2008 (43)
Juhaeri <i>et al</i> ¹⁸ (PharMetrics)	T2DM and new users of insulin	Insulin glargine monotherapy Insulin glargine+other insulins Other insulin regimen (lispro, aspart, regular, premixed or mixed) Long-acting/intermediate-acting insulin (ultralente, NPH, lente)	11 534 16 540 30 979 6566	2001–2007 (NR)
Kress <i>et al</i> ¹⁹ (IMS Disease Analyzer)	T2DM and new users of insulin glulisine and regular insulin	Insulin glulisine Regular human insulin	952 11 157	2004–2010 (42)
Rathmann and Kostev ²⁰ (IMS Disease Analyzer)	New users of insulin aspart and regular insulin	Insulin aspart (rapid-acting) Regular human insulin (short-acting)	3154 3154	2000–2011 (42)
Rhoads <i>et al</i> ²¹ (IMS Disease Analyzer)	T2DM and new users of insulin glargine and NPH insulin	Insulin glargine NPH insulin	14 730 5461	2001–2005 (24)

2 RCTs (HEART2D trial & UGDP study)

- no statistically significant differences in CV outcomes reported in the HEART2D trial or the UGDP study
- no statistically significant differences in all-cause mortality reported in the HEART2D trial (RR=1.00, 95% CI 0.69 to 1.45) or the UGDP study (RR=1.03, 95% CI 0.74 to 1.44)

HEART2D:

- no differences in the risk of non-fatal MI (RR=1.06, 95% CI 0.73 to 1.53), fatal MI (RR=1.00, 95% CI 0.45 to 2.21), and non-fatal or fatal MI (RR=1.00, 95% CI 0.72 to 1.39).
- number of patients who experienced a stroke (n=37) → no between-group differences in the risk of a nonfatal stroke (RR=1.19, 95% CI 0.62 to 2.29), fatal stroke (RR=1.50, 95% CI 0.25 to 8.96), and non-fatal or fatal stroke (RR=1.18, 95% CI 0.62 to 2.23).
- The RR of CV death in the HEART2D trial was 1.05 (95% CI 0.70 to 1.58) and 1.00 (95% CI 0.63 to 1.57) in the UGDP trial

UGDP study:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ similar results for the risk of a fatal or non-fatal MI (RR=1.03, 95% CI 0.70 to 1.51), non-fatal MI (RR=1.00, 95% CI 0.62 to 1.60) and fatal MI alone (RR=1.12, 95% CI 0.52 to 2.39) ○ The RR of CV death in the UGDP trial was 1.00 (95% CI 0.63 to 1.57) <p><u>6 Kohortenstudien</u></p> <p>⇒ (n= 4 Kohortenstudien): a statistically significant difference in the risk of a non-fatal or fatal MI: insulin aspart versus regular insulin (HR=0.69, 95% CI 0.54 to 0.88) and NPH insulin versus other basal insulin regimens (HR=1.39, 95% CI 1.14 to 1.69).</p> <p>⇒ (n=3 Kohortenstudien:) Fatal+non-fatal stroke was evaluated for five different insulin-exposure contrasts of which two exposure contrasts indicated risk differences in fatal+non-fatal stroke: other insulin regimen versus long-acting/ intermediate-acting insulin (HR=1.20, 95% CI 1.04 to 1.40) and insulin aspart versus regular human insulin (HR=0.58, 95% CI 0.45 to 0.74).</p> <p>⇒ (n= 1 Kohortenstudie): no statistically significant difference in the risk of MACE among users of different insulin regimens</p> <p>⇒ (n= 1 Kohortenstudie): Only one cohort study, Gamble and colleagues, included all-cause mortality as an outcome of interest. They found a dose– response relationship whereby more insulin exposure was associated with a higher risk of mortality</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • This systematic review documents a lack of high-quality evidence examining CV outcomes of different insulin regimens used to treat patients with type 2 diabetes. • none of the included studies examined CV risk across identical exposure categories • We found no clear pattern of harm or benefit for any particular insulin regimen. • Results from the included RCTs must be interpreted with caution given their susceptibility to bias and lack of generalisability to today's type 2 diabetes population. For example, treatment algorithms for type 2 diabetes and insulin formulations have changed substantially since the UGDP was completed over 30 years ago. Furthermore, the HEART2D trial was conducted in a specific high-risk post-MI population.
<p>Rys, 2015 [94]</p> <p>Systematic review and meta-analysis of randomized</p>	<p>Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review combining all data from randomized clinical trials (RCTs) in T2DM to compare efficacy and safety outcomes of IGlax with several other insulin regimens in order to make synthetic and</p>

clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus	reliable conclusions.
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: comparing IGLar, added to OAD or/and in combination with bolus insulin, with human insulin (NPH) or insulin detemir (IDet) in the same regimens, as well as with premixed insulin (MIX)</p> <p>Endpunkt: Primär: HbA1c level; overall, severe or nocturnal hypoglycemic events, Sekundär: glycemic control, Treatment satisfaction, quality of life, weight, AE, SAE</p> <p>Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Dezember 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 Studien (k.A.)</p> <p>Quality Assessment/Risk of bias: Jadad scale → The credibility of included RCTs, assessed according to the Jadad scale, oscillated between 1 and 3 points on the 5-point scale and was mainly downgraded due to the lack of double blinding</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p><u>IGlar versus NPH</u></p> <p><u>Glycemic control:</u></p> <p>⇒ <u>basal + OAD</u> regimen demonstrated a favorable effect of IGLar over NPH with respect to target HbA1c without nocturnal hypoglycemia (2 RCTs; RR = 1.32 [1.09, 1.59]), while the mean reduction in HbA1c level was comparable in both arms (9 RCTs; WMD = -0.03 % [-0.10, 0.04] (-0.3 mmol/mol [-1.1; 0.4]))</p> <p>⇒ No difference between IGLar and NPH, both in combination with prandial insulin, was observed with respect to the mean reduction of HbA1c (2 RCTs; WMD = 0.02 % [-0.30, 0.35] (0.2 mmol/mol [-3.3; 3.8])) as well as the number of T2DM patients achieving target HbA1c (1 RCT; RB = 1.14 [0.91; 1.44])</p> <p><u>Hypoglycemia:</u></p> <p>⇒ Meta-analysis of five studies assessing IGLar in comparison with NPH, both added to OAD, revealed a borderline difference toward lower risk of overall hypoglycemia in patients treated with IGLar (RR = 0.92 [0.84, 1.00]).</p> <p>⇒ Moreover, <u>IGlar + OAD</u> significantly reduced number of patients experiencing symptomatic (6 RCTs; RR = 0.89 [0.83, 0.96]) and nocturnal events (6 RCTs; RR = 0.63 [0.51; 0.77]). The risk of severe hypoglycemia was comparable between interventions (5 RCTs; RR = 0.76 [0.47, 1.23])</p> <p>⇒ Meta-analysis of the 2 RCTs assessing basal + bolus scheme</p>

demonstrated less frequent nocturnal hypoglycemic events in patients treated with IGl_{ar} as compared to protamine insulin (RR = 0.77 [0.63, 0.94]). Additionally, a tendency toward lower risk of severe hypoglycemic events was shown in patients treated with IGl_{ar} (RR = 0.22 [0.05, 1.02])

Weight gain:

⇒ IGl_{ar} and NPH did *not differ significantly* with respect to weight gain when administered within basal + OAD or basal + bolus ± OAD regimens

Treatment satisfaction and quality of life:

⇒ superior treatment satisfaction of IGl_{ar} over NPH, both added to OAD (1 RCT; WMD = 0.60 [0.07; 1.13])

Safety:

⇒ *No difference* with regard to the risk of adverse events related to study drug and the risk of study discontinuations due to adverse events.

⇒ Only single cases of mortality were reported in two RCTs comparing IGl_{ar} + OAD with NPH + OAD (2 RCTs)

⇒ both basal insulins in basal + OAD scheme with no differences between treatment arms (1 RCT)

IGlar versus premixed insulins (MIX)

Glycemic control:

⇒ significantly more patients treated with IGlar + OAD achieved target HbA_{1c} without nocturnal hypoglycemia when compared to MIX monotherapy (1 RCTs; RR = 1.61 [1.22, 2.13])

⇒ IGl_{ar} combined with OADs exerted a greater reduction in mean level of HbA_{1c} (3 RCTs; WMD = -0.36 % [-0.54, -0.18] (-3.9 mmol/mol [-5.9; -2.0])) and was associated with a higher chance of reaching target HbA_{1c} (2 RCTs; RR = 1.49 [1.03, 2.16]).

⇒ MIX + OAD provided larger reduction of HbA_{1c} (5 RCTs; WMD = 0.26 % [0.12, 0.40] (2.8 mmol/mol [1.3, 4.4])) and allowed to achieve target HbA_{1c} in a higher number of patients (5 RCTs; RR = 0.79 [0.66, 0.94]).

⇒ Meta-analysis of five studies demonstrated that IGl_{ar} added to prandial insulin compared with MIX ± OAD showed a trend toward lower mean HbA_{1c} (WMD -0.19 % [-0.43, 0.06] (-2.1 mmol/mol [-4.7, 0.7])) and was associated with a higher percentage of patients who reached target HbA_{1c} (RR = 1.26 [1.12, 1.42]).

Hypoglycemia:

⇒ A meta-analysis of two studies comparing IGl_{ar} + OAD versus MIX monotherapy demonstrated *no difference* between groups with

	<p>respect to the risk of overall hypoglycemia (RR = 0.90 [0.78; 1.04])</p> <p>⇒ significantly lower number of symptomatic (2.62 vs. 5.73 events/patient-year; $p < 0.001$) as well as nocturnal (0.051 vs. 1.04 events/ patient-year; $p < 0.05$) hypoglycemic events in IGlAr group (1 RCT)</p> <p>⇒ IGlAr as compared to MIX, both administered together with OAD, demonstrated lower risk of overall (3 RCTs; RR = 0.88 [0.82, 0.95]) and symptomatic hypoglycemia (3 RCTs; RR = 0.75 [0.68, 0.83]) → <i>no differences</i> were found with respect to the risk of nocturnal (2 RCTs; RR = 1.01 [0.90, 1.14]) and severe events (5 RCTs; RR = 0.86 [0.30, 4.43])</p> <p>⇒ IGlAr added to prandial insulin when compared to MIX ± OAD therapy demonstrated similar impact with respect to all assessed hypoglycemic endpoints including overall (2 RCTs; RR = 1.01 [0.93; 1.10]), symptomatic (2 RCTs; RR = 1.02 [0.95; 1.10]), severe (5 RCTs; RR = 0.74 [0.46, 1.20]), and nocturnal events (3 RCTs; RR = 0.98 [0.87; 1.10])</p> <p><u>Weight gain:</u></p> <p>⇒ Meta-analysis of three RCTs comparing IGlAr added to OAD with MIX monotherapy demonstrated comparable weight gain in both groups (WMD = -2.02 kg [-5.11; 1.07]), although this result has limited credibility due to a significant between-study heterogeneity ($p = 0.03$)</p> <p>⇒ lower mean body weight gain in patients receiving IGlAr + OAD than in those who were on MIX ± OAD therapy (3 RCTs; WMD = -1.27 kg [-1.56, -0.97])</p> <p>⇒ IGlAr combined with prandial insulin provided comparable effect on weight gain as MIX ± OAD (5 RCTs; WMD = 0.37 kg [-0.20; 0.94])</p> <p><u>Treatment satisfaction and quality of life:</u></p> <p>⇒ <i>no evidence</i> was found for the difference in overall treatment satisfaction or quality of life between IGlAr and MIX</p> <p><u>Safety:</u></p> <p>⇒ No evidence for the difference between IGlAr and MIX with respect to both overall adverse events and treatment associated adverse events was found regardless of treatment schemes that were directly compared.</p> <p>⇒ The proportion of premature withdrawals due to adverse events was lower in IGlAr + OAD group when compared to MIX + OAD (5 RCTs; RR = 0.41 [0.22, 0.76]), but not to MIX monotherapy (2 RCTs; RR = 0.52 [0.13, 1.99])</p> <p>⇒ Comparable number of withdrawals due to adverse events was observed for the comparison between IGlAr + bolus ± OAD vs. MIX ±</p>
--	--

OAD (4 RCTs; RR = 1.44 [0.63, 3.28]).

⇒ IGlAr decreased the number of severe adverse events when used with OAD (3 RCTs; RR = 0.71 [0.52, 0.98]), but not as adjunctive to prandial insulin (5 RCTs; RR = 1.05 [0.78, 1.42])

IGlar versus IDet

Glycemic control:

⇒ no difference between IGlAr and IDet, both added to OAD, with respect to proportion of patients reaching target HbA1c level with either no overall (RR = 1.05 [0.83, 1.35]) or symptomatic hypoglycemic events (RR = 1.07 [0.87, 1.33]) → Meta-analysis of both RCTs demonstrated comparable reduction in mean HbA1c in both groups (WMD = 0.05 % [-0.07, 0.16] (0.5 mmol/mol [-0.8, 1.7]))

⇒ *no evidence* for overall hypoglycemia (1 RCT; RR = 1.41 [1.12, 1.78]) and no difference between interventions with respect to the number of patients achieving target HbA1c without symptomatic hypoglycemia (1 RCT; RR = 1.21 [0.75, 1.95])

⇒ IGlAr was associated with a larger reduction in mean HbA1c level (2 RCTs; WMD = -0.25 % [-0.40, -0.09] (-2.7 mmol/mol [-4.4; 1.0])) and allowed to reach a target HbA1c level (17 % (53 mmol/mol)) by significantly more patients when compared to IDet (2 RCTs; RR = 1.23 [1.03, 1.47])

Hypoglycemia:

⇒ The risk of hypoglycemia in patients treated with both LAA added to OAD was comparable with respect to overall (1 RCT, RR = 1.05 [0.93, 1.19]), symptomatic (2 RCTs; RR = 0.99 [0.90, 1.08]), severe (2 RCTs; RR = 1.31 [0.70, 2.45]) and nocturnal hypoglycemic events (1 RCT; RR = 0.98 [0.77, 1.24]).

⇒ Both LAA administered according to basal + bolus ± OAD regimen were associated with comparable risk of overall, symptomatic, severe and nocturnal hypoglycemic episodes.

Weight gain:

⇒ Meta-analysis of two RCTs comparing IGlAr versus IDet, both added to OAD therapy, demonstrated higher body weight gain in IGlAr group (WMD = 0.77 kg [0.44, 1.11])

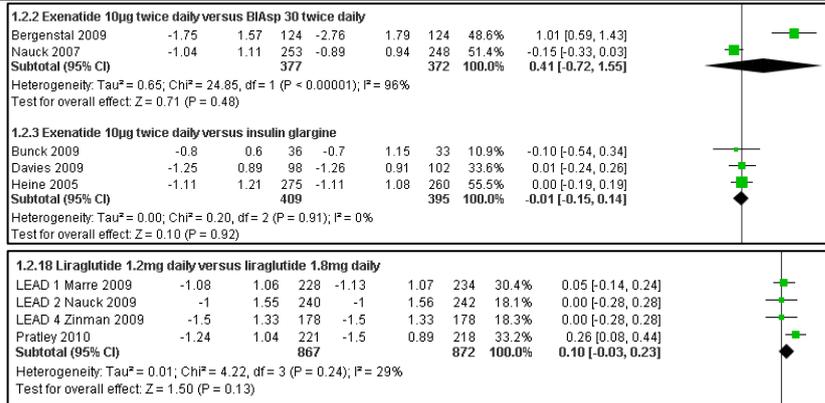
⇒ IGlAr was also associated with a higher body weight increase as compared to IDet, when both analogs were administered together with prandial insulins (2 RCTs; WMD = 1.24 kg [0.59, 1.89])

Treatment satisfaction and quality of life:

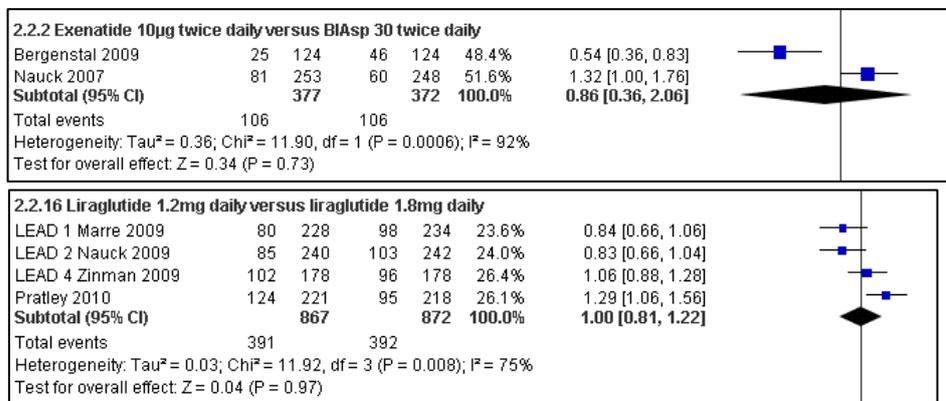
⇒ One study comparing both LAA in basal + OAD regimen reported that IGlAr was associated with a higher treatment satisfaction when compared to IDet as measured with DTSQ questionnaire (for overall

	<p>result $p < 0.001$), but no difference was shown when measured with DSC-R, WHO- 5 Well Being and HFS questionnaires</p> <p>Safety:</p> <p>⇒ significantly lower in IGlAr group as compared to IDet, when both interventions were administered in addition to OAD therapy (RR = 0.40 [0.24, 0.69]), but not as adjuncts to bolus insulin (RR = 0.54 [0.22; 1,32])</p> <p>⇒ risk of serious adverse events did <i>not differ</i> between both LAA administered either together with OAD (1 RCT; RR = 1.26 [0.87, 1.83]) or in combination with prandial insulin (2 RCTs; RR = 0.71 [0.43, 1.16]).</p> <p>⇒ comparable risk between IGlAr and IDet in basal + bolus regimens with respect to overall adverse events (2 RCTs; RR = 1.02 [0.94, 1.21])</p> <p>⇒ lower risk of application site reactions in IGlAr group as compared to IDet (2 RCTs; RR = 0.22 [0.07; 0.55])</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although available evidence did not allow us to compare IGlAr + bolus with NPH + bolus, the analysis of individual endpoints demonstrated comparable reduction of HbA1c in each arm, but with concomitantly lower rate of symptomatic and nocturnal hypoglycemia in IGlAr group • In conclusion, for the majority of examined efficacy and safety outcomes, IGlAr use in T2DM patients was superior or at least non-inferior to the alternative insulin treatment options
	<p>Hinweis FbMed</p> <p>⇒ P.R, P.W, A.R-S. and G.N. are employees of HTA Consulting, the company that received grant from Sanofi Poland for this project. HTA Consulting received also grants from Novo Nordisk Pharma Poland for other scientific projects. J.L and A.S. are employees of Sanofi Poland. MTM received remuneration for lectures and Advisory Board membership.</p>
<p>Shyangdan, 2010 [97]</p> <p>Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This review aims to investigate the effectiveness of GLP-1 analogues in patients with type 2 diabetes mellitus who are not achieving satisfactory glycaemic control with one or more oral glucose lowering drugs.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: compared a GLP-1 analogue with a placebo, insulin, an oral glucose lowering agent, or another GLP- 1 analogue, in</p>

	<p>dual or triple therapy</p> <p>Endpunkt: Primär: HbA1c, weight change and adverse effects, including hypoglycaemia; Sekundär: BP (blood pressure), FPG (fasting blood glucose) and PPG (post-prandial glucose), plasma lipids, beta cell function, and health related quality of life</p> <p>Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Juli 2010)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 RCTs</p> <p>Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias → Studies were mainly of <i>moderate to high quality</i>, with most studies fulfilling five to seven of the seven quality criteria → Four studies only fulfilled four of the criteria, while ten fulfilled five criteria, seven fulfilled six criteria, and seven fulfilled seven criteria. Many studies had one or more arms with losses to follow-up of 20% or more.</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Vergleiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. albiglutide and taspoglutide against placebo 2. exenatide against placebo, insulin, glibenclamide, rosiglitazone; 3. exenatide twice daily against exenatide once weekly 4. exenatide once weekly against sitagliptin and pioglitazone 5. liraglutide against placebo, exenatide, glimepiride, rosiglitazone, sitagliptin and insulin glargine <p>The results showed that GLP-1 agonists are effective in improving glycaemic control and promoting weight loss, with a low risk of hypoglycaemia, and can be an alternative to immediate insulin in patients failing on combined oral glucose lowering agents.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Change in HbA1c (%): GLP-1 agonists versus active comparators (anderen Studien nicht mit aufgeführt, da Evidenz ausschließlich auf einer RCT basiert)</u> <p>⇒ Results varied against active comparators. Liraglutide 1.8 mg daily was superior to glargine, rosiglitazone 4 mg daily, sitagliptin 100 mg daily and exenatide 10 µg twice daily. Exenatide 10 µg twice daily was equivalent to both insulin and rosiglitazone 4 mg twice daily, taking differences in HbA1c of less than 0.5% as being not clinically significant. Long acting exenatide (2 mg weekly) was superior to exenatide 10 µg twice daily, glargine, sitagliptin and pioglitazone 45 mg daily.</p>

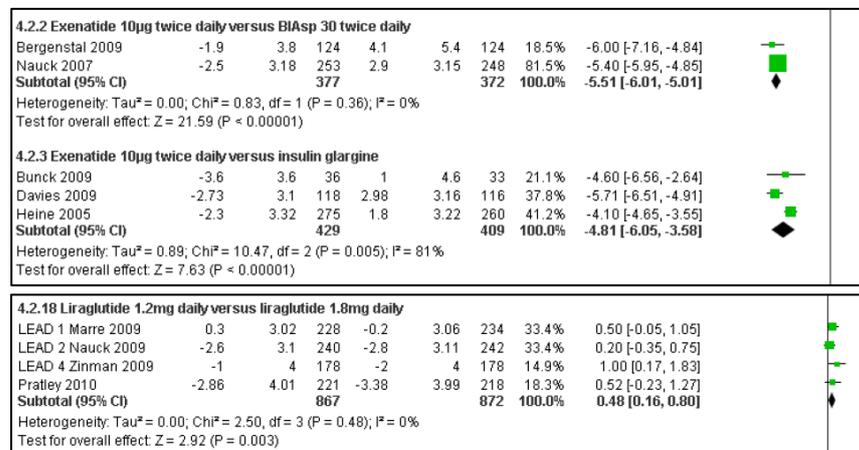


2. Percentage of patients achieving HbA1c ≤7% GLP-1 agonists versus active comparators (anderen Studien nicht mit aufgeführt, da Evidenz ausschließlich auf einer RCT basiert)



3. Weight changes (kg): GLP-1 agonists versus active comparators (anderen Studien nicht mit aufgeführt, da Evidenz ausschließlich auf einer RCT basiert)

⇒ Exenatide and liraglutide caused greater weight loss than all active comparators, most of which led to weight gain. Weight loss was independent of nausea. A study that followed trial patients for longer has shown that temporal patterns of weight loss can vary amongst patients.



4. Hypoglycaemia and adverse events

⇒ no significant differences in the incidence of hypoglycaemia in trials

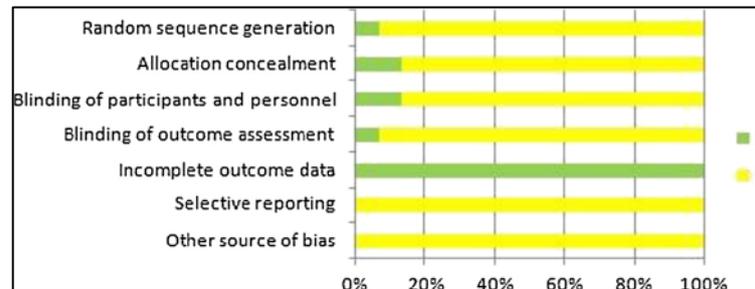
	<p>comparing albiglutide or taspoglutide and placebo.</p> <p>⇒ The incidence of major hypoglycaemia was very low (in absolute terms) in patients taking GLP-1 agonists, and the incidence of minor hypoglycaemia was low (under 10%) compared to most other glucose lowering agents except metformin.</p> <p>⇒ Hypoglycaemia was seen most often when GLP-1 analogues were used in combination with sulphonylureas, in which cases it was probably due to those rather than the GLP1 agonist. The most commonly reported adverse events with GLP-1 agonists were gastrointestinal, and included nausea, vomiting and diarrhoea. These adverse events were worst at the beginning and reduced over the course of therapy. Most patients did not get nausea while taking a GLP-1 agonist.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ GLP-1 agonists are effective in improving glycaemic control when added to dual therapy, and at least in the short term, can be an alternative to starting insulin.</p> <p>⇒ Our meta-analysis showed that there was little advantage of the 1.8 mg dose over the 1.2 mg dose of liraglutide, with no difference in HbA1c, but slightly greater weight loss.</p> <p>⇒ The incidence of hypoglycaemia is low, because of their glucose dependent action. They also cause weight reduction, in contrast to the weight gain seen with sulphonylureas, the glitazones and insulin, and the weight neutral effects of the gliptins.</p> <p>⇒ How long they would work for in a progressive disease is not yet known. They are a useful addition to the therapeutic armamentarium in type 2 diabetes.</p>
<p>Zhu, 2013</p> <p>[111]</p> <p>Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This study aimed to compare the efficacy between metformin and glimepiride in monotherapy of T2DM through a meta-analysis and supply the evidence that was missing from previous reviews and clinical guidelines</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: comparing glimepiride with metformin as monotherapy of T2DM</p> <p>Endpunkt: BMI (body mass index), SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure), FPG (fasting plasma glucose), HbA1c (glycosylated hemoglobin level), PPBS (postprandial blood sugar), TC (total cholesterol), HDL (high-density lipoprotein), LDL (low-density</p>

lipoprotein), TG (triglycerides) and FINS (fasting plasma insulin)

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis März 2013)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 RCTs (n= 1681 participants)

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane's risk of bias tool



⇒ The attrition bias of all included studies was low (few missing data)

⇒ Other key aspects among studies were mostly unclear in risk of bias except two studies

Ergebnisdarstellung

⇒ The SMDs between metformin and glimepiride were only statistically significant on TC (0.33 [0.03, 0.63], $P = 0.03$), LDL (0.35 [0.16, 0.53], $P = 0.00002$), and TG (0.26 [0.05, 0.46], $P = 0.01$), indicating that efficacy of metformin was statistically significant over glimepiride in lipid metabolism indices

⇒ The differences in glycemetic control (e.g. HbA1c and PPBS) and cardiovascular indices (e.g. blood pressure) were not statistically significant.

⇒ there were significant heterogeneities among studies in SBP ($I^2 = 86\%$, $P < 0.0001$), DBP ($I^2 = 87\%$, $P < 0.00001$), PPBS ($I^2 = 81\%$, $P < 0.00001$), TC ($I^2 = 79\%$, $P < 0.0001$), HDL ($I^2 = 86\%$, $P < 0.00001$) and FINS ($I^2 = 91\%$, $P < 0.00001$).

⇒ Sensitivity analysis checked whether the overall effects would be different if only the studies with the sample size $N \geq 90$ were included
→ Metformin outperformed glimepiride only on LDL (0.41 [0.21, 0.61], $P < 0.0001$) in the studies with sample size $N \geq 90$. Other outcomes such as FPG, BMI, TC and TG did not show significant difference between glimepiride and metformin.

⇒ In *12-24 weeks subgroup*, metformin performed better than glimepiride on both BMI (0.47 [0.24, 0.69], $P < 0.0001$) and TC (0.50 [0.27, 0.72], $P < 0.0001$).

⇒ In *48-60 weeks subgroup*, metformin performed better only on LDL (0.48 [0.29, 0.67], $P < 0.00001$).

⇒ Eight out of 15 studies reported **adverse events**:

Adverse events	No. of studies	Pooled sample size	Heterogeneity			Overall effect	
			T^2	I^2	P-value	OR [95% CI]	P-value
All side effects	8	1003	4.70	81%	<0.00001	0.35 [0.06, 2.01]	0.24
Hypoglycemia	5	542	0.00	0%	0.77	4.94 [2.03, 11.99]	0.0004
Gastrointestinal upset	5	763	2.27	61%	0.04	0.07 [0.01, 0.37]	0.002

Anmerkungen/Fazit der Autoren

⇒ This meta-analysis supported that both metformin and glimepiride was effective in treating T2DM for glycemic control. Metformin performed better than glimepiride in management of BMI and lipid metabolism indices but the advantages of metformin were only significant in short follow-up periods.

⇒ Metformin and glimepiride were not significantly different in glycemic control of T2DM, suggesting that glimepiride would be a good choice second to metformin in the monotherapy of T2DM.

Zhang, 2013
[108]
The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) on the effects of metformin plus sulfonylureas on lipids profiles, blood pressure, glucose control, insulin, and adverse events

Methodik

Population: Pat. mit DM Typ II

Intervention/ Komparator: metformin and sulfonylureas (glimepiride, glipizide, glibenclamide, gliclazide, etc.), compared to metformin alone in control group

Endpunkt: **Primär:** blood pressure, lipid parameters, adverse events;
Sekundär: HbA1c, fasting insulin

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis August 2012)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs (n= 3,633 participants)

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Handbook risk of bias tool

Table 2 Risk of bias assessment of the included trials

Study	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Free from other bias
Cheng [25]	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear	Adequate
Ning et al. [26]	Unclear	Unclear	Adequate	Unclear	Adequate	Unclear
Dai [7]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear
Nauck et al. [29]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Bermudez-Pirela et al. [6]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear
Charpentier et al. [20]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Su et al. [32]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Li et al. [22]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Zhang [28]	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear	Unclear
Yao et al. [31]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Yao et al. [21]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Ji [30]	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate	Adequate
Feinglos et al. [19]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear
Goldstein et al. [33]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Garber et al. [18]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Chien et al. [5]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear
Garber et al. [35]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Blonde et al. [34]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear
Marré et al. [36]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Luo et al. [27]	Unclear	Unclear	Adequate	Unclear	Unclear	Unclear

Ergebnisdarstellung

Lipid parameters

- ⇒ the combination therapy of sulfonylureas and metformin did not change LDL-C significantly when compared with metformin (95 % CI -0.03 to 0.24, $P > 0.05$) (n=4 RCTs)
- ⇒ the combination therapy reduced HDL-C significantly compared with control treatment (-0.03, 95 % CI -0.06 to -0.01, **$P < 0.05$**) (n=5 RCTs)
- ⇒ the combination therapy of sulfonylureas and metformin did not change TG significantly when compared with metformin alone (95 % CI -0.21 to -0.03, $P > 0.05$) (n=7 RCTs)
- ⇒ no significant increase in TC in the groups given sulfonylurea plus metformin compared with the metformin alone groups (0.02, 95 % CI -0.08 to 0.13, $P > 0.05$) (n=6 RCTs)

Hypoglycemia

- ⇒ the combination therapy groups were associated with a significant increase in the proportion of patients with hypoglycemia (RR = 4.09, 95 % CI 2.13–7.89, **$P < 0.05$**) (n=17 RCTs)
- ⇒ In subgroup analyses, combination therapy significantly increased hypoglycemia in glipizide group (RR = 3.36, 95 % CI 1.40–8.08) and in glibenclamide group (RR = 16.05, 95 % CI 6.22–41.39).
- ⇒ No correlation was found between dose and the incidence of hypoglycemia.

Adverse events

- ⇒ the combination therapy significantly increased the incidence of nervous system reactions (RR = 1.27, 95 % CI 1.03–1.57, **$P < 0.05$**) (n=11 RCTs)
- ⇒ metformin plus sulfonylureas compared to metformin showed a significant decrease in digestive system side effects (RR = 0.75, 95 %

	<p>CI 0.67–0.84, P<0.05) (n=18 RCTs)</p> <p>⇒ Thirteen studies reported diarrhea. The results indicated that a significant decrease in diarrhea (RR = 0.70, 95 % CI 0.58–0.86, P<0.05) (n=13 RCTs)</p> <p>⇒ Ten studies reported nausea or vomiting. The pooled analysis showed that a significant decrease was seen in the combination therapy groups (RR = 0.58, 95 % CI 0.42–0.80, P<0.05) (n=10 RCTs)</p> <p><u>HbA1c</u></p> <p>⇒ The combination of sulfonylureas and metformin was associated with a significant reduction of HbA1c versus metformin alone (-0.79, 95 % CI -0.96 to -0.63, P<0.001) (n=15 RCTs)</p> <p>⇒ Subgroup analyses also showed reductions of HbA1c in glimepiride group (-0.84, 95 % CI -1.23 to -0.45), as well as those in glipizide group (-0.66, 95 % CI -0.89 to -0.42).</p> <p><u>Fasting insulin</u></p> <p>⇒ no significantly increase in FINS compared with metformin (WMD = 1.26 mU/L, 95 % CI -0.78 to 3.30) (n=10 RCTs)</p> <p>⇒ In glipizide group, the level of FINS was significantly increased in the combination therapy (WMD = 2.33 mU/ L, 95 % CI 1.94–2.73).</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ HDL-C in the combination therapy groups was decreased, but none of the other lipid parameters and BP showed any significant change compared with the controlled groups</p> <p>⇒ The combination of sulfonylureas and metformin reduced HbA1c by 0.79 %, compared with metformin monotherapy. However, hypoglycemic events increased when sulfonylurea was added (RR = 4.09, 95 % CI 2.13–7.89, P<0.05)</p> <p>⇒ In conclusion, adding sulfonylureas to patients with T2DM inadequately controlled with metformin monotherapy has no clinically significant effect on BP and metabolic effects except for HDL-C.</p> <p>⇒ The combination therapy can reduce the incidence of digestive symptoms, but it is associated with high risk of hypoglycemia and nervous system adverse events.</p>
<p>Yin, 2014 [107]</p> <p>Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2</p>	<p>Fragestellung</p> <p>we conducted a meta-analysis of RCTs which compared combination therapy and metformin monotherapy</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p>

diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials

Intervention/ Komparator: repaglinide plus metformin combination therapy group (with or without additional medication) and metformin monotherapy group (with or without the same additional medication)

Endpunkt: HbA1c, FBG, PBG (postprandial blood sugar), TG (triglycerides), TC (total cholesterol), LDL (low-density lipoprotein), HDL (high-density lipoprotein)

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis November 2013)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22

Quality Assessment/Risk of bias: Jadad scale

Table 1 - Characteristics of included studies.

Author (year)	N (R + M/M)	Age ^a (R + M/M)	Sex (male/ female)	Treatment			Trail duration	Jaded score	
				R + M		Additional medication			
				R (mg/ day)	M (mg/day)				
Ma 2003 [3]	81 (29/27/25)	53.17 (8.11)/ 52.53 (7.24)	26/26	1.5-3	750-1500	750-1500	NO	12 weeks	3
Liu 2005 [4]	40 (20/20)	NR	NR	1.5-3	1500	1500	NO	8 weeks	1
Chen 2006 [5]	52 (27/25)	53.17 (8.11)/ 52.53 (7.24)	26/26	1.5-3	750-1500	750-1500	NO	12 weeks	2
Chen 2007 [6]	78 (40/38)	35-73	46/32	1.5-3	500	500	NO	8 weeks	1
Davies 2007 [7]	51 (26/29)	56.1 (10.8)/ 57.9 (10.5)	24/30	1.5-4	Maximum dose tolerated	Maximum dose tolerated	NPH insulin	4 months	3
Civera 2008 [8]	24 (12/12)	60.3 (7.7)/ 61.6 (9.2)	13/11	6	1700	1700	NPH insulin	6 months	2
Lin 2008 [9]	36 (18/18)	62.8 (8.7)	20/16	1.5	750	1500	NO	12 weeks	1
Zhang 2008 [10]	80 (28/26/26)	30-65	NR	1-2	750-1000	750-1000	NO	12 weeks	1
Xu 2009 [11]	120 (68/52)	41-72	58/62	NR			NO	12 weeks	1
Chen 2010 [12]	62 (32/30)	47.5 (13.9)/ 47.1 (11.9)	33/29	1.5-3	750-1500	750-1500	NO	12 weeks	2
Cha 2011 [13]	60 (20/20/20)	51.78 (5.71)/ 51.65 (4.26)	22/18	1.5-3	750-1500	750-1500	NO	8 weeks	1
Jing 2011 [14]	156 (52/52/52)	42.67 (8.52)	71/85	1.5	1500	1500	NO	12 weeks	1
We 2011 [15]	50 (25/25)	40-70	36/14	1.5-3	1500	1500	NO	8 weeks	1
Zhu 2012 [16]	60 (30/30)	40-70	33/27	6	750	750	NO	12 weeks	1
Bai 2012 [17]	90 (30/30/30)	47	48/42	1.5-3	750-1500	750-1500	NO	8 weeks	1
Jin 2012 [18]	65 (32/33)	53.2	38/27	3	1500	1500	NO	12 weeks	3
Zhao [19]	135 (45/45/45)	40.7 (18.3)	74/61	1.5	750	750	NO	12 weeks	2
Dong 2012 [20]	94 (47/47)	49.7 (8.9)	58/36	1.5	1500	1500	NO	8 weeks	1
Lin 2013 [21]	96 (32/32/32)	65.6 (3.2)	56/40	3	750-1500	750-1500	NO	8 weeks	1
Li 2013 [22]	186 (62/62/62)	56.9	102/84	1.5-3	750-1500	750-1500	NO	8 weeks	2
He 2013 [23]	148 (74/74)	47.27	76/72	1.5	750-1500	1500	NO	3 months	1
Xu 2013 [24]	840 (280/280/ 280)	38.7	560/280	1.5	1500	1500	NO	3 months	1

Notes: R + M, repaglinide + metformin; M, metformin; NR, not reported.
^a Presented in range or mean (standard deviation).

Ergebnisdarstellung

- ⇒ combination therapy induced a greater reduction of HbA1c (pooled mean difference -1.2% (-13 mmol/mol); 95% CI -1.5 to 0.83, P < 0.00001) than metformin alone
- ⇒ In both subgroups, the level of HbA1c was significantly lower in the combination therapy group than in the metformin monotherapy group (pooled mean difference -1.1% (-12 mmol/mol); 95% CI -1.50 to 0.78; P < 0.00001, pooled mean difference -1.4% (-15 mmol/mol); 95% CI -1.91 to 0.86; P < 0.00001, respectively)
- ⇒ Combination therapy significantly reduced FBG (95% CI -1.99 to 0.93, P < 0.00001), PBG level (95% CI -2.38 to -1.42, P < 0.00001) and TC (95% CI -0.41 to -0.04, P = 0.02) compared with metformin alone.
- ⇒ Combination therapy did not change TG (95% CI -0.85 to 0.01, P = 0.06); LDL (95% CI -0.30 to 0.04, P = 0.13) and HDL (95% CI -0.19 to

	<p>0.14, P = 0.76) compared with metformin alone</p> <p>⇒ compared with metformin alone, there was no increased hypoglycaemia episode with the combination therapy (RR = 1.21, 95% CI 0.72 to 2.04, P = 0.48)</p> <p>⇒ Only one serious treatment-related hypoglycemia was reported in combination therapy group. As for gastrointestinal incidents, most of studies did not report these events in detail, so we did not compare the rates of gastrointestinal upset.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ the combination therapy resulted in better improvement in glucose control, but not most of lipid parameters compared with metformin alone. Moreover, the meta-analysis showed that the combination therapy caused no increase in the risk of hypoglycemia</p> <p>⇒ In conclusion, our meta-analysis shows that combination therapy is safe and can gain better outcomes in glycemic control. However, due to the poor methodological quality of the studies included in this meta-analysis and the short study duration, well-designed multicenter RCTs are required to confirm these findings.</p>
<p>Yang, 2014</p> <p>[106]</p> <p>Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>We conduct a systematic review and meta-analysis to summarize the benefits and harms of canagliflozin in T2DM either as monotherapy or as add-on treatment.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: any use of canagliflozin in dual or triple therapy or monotherapy/ placebo or active comparator</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, body weight, HOMA2-%β, blood pressure, plasma lipids, AEs</p> <p>Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs</p> <p>Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Handbook risk of bias tool</p> <p>⇒ alle Studien haben ein geringes Bias-Risiko</p> <p>⇒ 2 RCTs: random sequence generation and allocation concealment unclear</p> <p>⇒ All studies were funded by industry</p> <p>Ergebnisdarstellung (Darstellung ausschließlich von Canagliflozin vs. active comparator)</p>

HbA1c

Compared with active comparator, canagliflozin significantly reduced HbA1c by -0.21% (WMD, 95%CI $[-0.33$ to $-0.08]$, $p=0.001$) (Fig. 3). When compared with each active hypoglycemic agents, HbA1c was also reduced with canagliflozin compared with sitagliptin (WMD -0.24% , 95%CI $[-0.40$ to $-0.09]$, $p=0.002$) and glimepiride (WMD -0.12% , 95%CI $[-0.23$ to $-0.01]$, $p=0.03$) (Fig. 3).

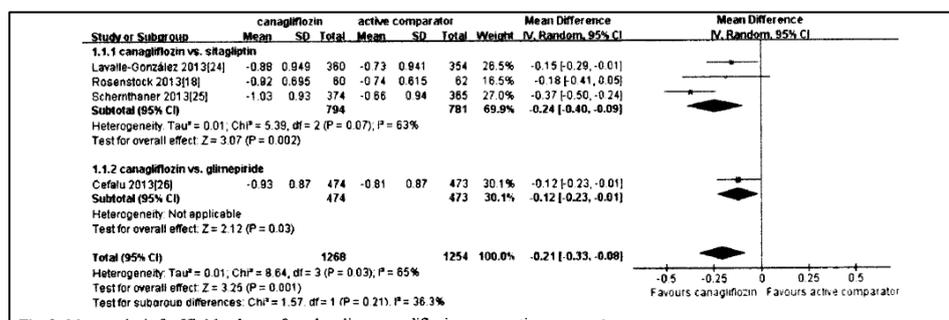


Fig. 3 Meta-analysis for HbA1c change from baseline, canagliflozin versus active comparator

and Fig. 3). Compared with placebo or active comparator, canagliflozin provided a significant greater reduction in FPG (vs. placebo, WMD -33.50 mg/dl, 95%CI $[-39.22$ to $-27.78]$, $p<0.00001$; vs. active comparators, WMD -15.86 mg/dl, 95%CI $[-23.17$ to $-8.56]$, $p<0.00001$).

Body weight

Treatment with canagliflozin was associated with a significant reduction in body weight. Compared with placebo, body weight was reduced by -2.81 kg (WMD, 95%CI $[-3.26$ to $-2.37]$, $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 4). Similarly, canagliflozin had a superior effect on body weight reduction compared with active comparator (WMD -3.49 kg, 95%CI $[-4.86$ to $-2.12]$, $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 5), with WMD vs. sitagliptin of -2.84 kg (95%CI $[-3.21$ to $-2.48]$, $p<0.00001$). When compared canagliflozin with glimepiride, weight loss occurred much greater with canagliflozin (WMD -5.40 kg, 95%CI $[-5.95$ to $-4.85]$, $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 5).

HOMA2-%β

Canagliflozin was associated with a greater significant improvement in HOMA2-%β, the pooled WMD with canagliflozin vs. placebo for HOMA2-%β was 15.07 (WMD, 95%CI $[7.14$ to $23.00]$, $p=0.0002$) and vs. active comparator 11.33 (WMD, 95%CI $[5.31$ to $17.34]$, $p=0.0002$), respectively (Table 2).^a $p<0.05$, there was a statistical significance between two groups

Blood-pressure

Compared with placebo, treatment with canagliflozin produced a significant higher reduction in systolic blood pressure (SBP) (WMD -5.05 , 95%CI $[-6.81$ to $-3.28]$, $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 6 and Table 2) and diastolic blood pressure (DBP) (WMD -2.43 , 95%CI $[-3.29$ to $-1.57]$, $p<0.0001$) (Supplementary Fig. 8 and Table 2).

When compared with other antidiabetic agents, canagliflozin provided higher reduction in SBP by -4.34 mmHg (WMD, 95%CI $[-5.31$ to $-3.36]$, $p<0.00001$)

Plasmalipids

No significant differences were seen in plasma lipids levels between canagliflozin and sitagliptin in our meta-analysis (all $p > 0.05$) (Supplementary Table 2). Canagliflozin relative to glimepiride was associated with an increase in LDL-C (WMD 0.20, 95 %CI [0.09 to 0.31], $p = 0.0004$) (Supplementary Fig. 11) and HDL-C levels (WMD 0.11, 95 %CI [0.08 to 0.14], $p < 0.00001$); a similar decreases in triglycerides levels (WMD -0.09 , 95 %CI [-0.23 to 0.05], $p = 0.2$), with smaller increases in LDL-C/HDL-C ratio (WMD -0.03 , 95 %CI [-0.11 to 0.05], $p = 0.48$) across groups (Supplementary Table 2).

AEs: Hypoglycemia

When compared canagliflozin with sitagliptin, there was no significant difference in all types of hypoglycemia between two groups (RR 1.29, 95 %CI [0.82 to 2.03], $p = 0.28$) (Fig. 5). In the RCT comparing canagliflozin to glimepiride [26], the hypoglycemic rates were significantly lower with canagliflozin 100 mg (6 %) and 300 mg (5 %) than with glimepiride (34 %) ($p < 0.0001$ for both). The frequency of severe hypoglycemia was also lower with canagliflozin (< 1 % for both doses) than with glimepiride (3 %). The pooled RR of hypoglycemia of canagliflozin relative to glimepiride was 0.15 (95 %CI [0.10 to 0.22], $p < 0.00001$) (Fig. 5).

AEs: urinary tract infections and genital tract infections

Overall, there was no significant difference in the rate of urinary tract infections (UTIs) when compared canagliflozin with placebo or other antidiabetic agents, the pooled RRs were 1.19 (95 %CI [0.82 to 1.73], $p = 0.36$) and 1.18 (95 %CI [0.84 to 1.64], $p = 0.34$), respectively (Table 2). However, a significant increase, with a non-dose-dependent manner, was seen in canagliflozin group in the incidence of genital tract infections (vs. placebo, RR 3.76, 95 %CI [2.23 to 6.35], $p < 0.00001$; vs. active comparators, RR 4.95, 95 %CI [3.25 to 7.52], $p < 0.00001$) (Table 2).

AEs: others

Compared with placebo or active comparator, the incidence of any AE, serious AEs or discontinuation due to AEs did not differ between the two groups (all $p > 0.05$) (Supplementary Table 3). However, the risks of osmotic diuresis-related AEs (ie., pollakiuria and diarrhea) were slightly higher with canagliflozin (vs. placebo, RR 3.93, 95 %CI [2.25 to 6.86], $p < 0.00001$; vs. active comparators, RR 2.57, 95 %CI [1.26 to 5.25], $p = 0.009$). Volume-related AEs (ie., postural dizziness, orthostatic hypotension) were similar among patients treated with canagliflozin and those receiving placebo or active comparator (all $p > 0.05$) (Supplementary Table 3).

Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with canagliflozin provided clinically and statistically significant reductions in HbA1c levels in patients with T2DM. These effects were associated with significant improvements in FPG levels, body weight as well as β -cell function. However, due to the higher rates of genital infections, increase in LDL-C levels and unclear cardiovascular risks, careful patient selection, and ongoing monitoring will be important.

<p>Wojciechowski, 2015 [104] Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung a systematic review to summarize and update the evidence on relative efficacy and safety of IAsp and RHI in both types of diabetes in patients receiving prandial insulin treatment.</p> <p>Methodik Population: Pat. mit DM Typ I & II Intervention/ Komparator: compare IAsp with RHI Endpunkt: HbA1c Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Mai 2013) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 RCTs included in the analysis: 11 RCTs T1DM + 5 RCTs T2DM (n= 451 participants) Quality Assessment/Risk of bias: Jadad scale</p> <table border="1" data-bbox="438 831 1370 938"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Design</th> <th>n</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>CI</th> <th>Weight</th> <th>MDI/NA</th> <th>MDI/NPH or LAA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bretzel, 2004</td> <td>pp, ol</td> <td>75</td> <td>6.91</td> <td>1.00</td> <td>80</td> <td>33.60</td> <td>12</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Hermann, 2013</td> <td>pp, ol</td> <td>18</td> <td>7.30</td> <td>0.90</td> <td>11</td> <td>6.46</td> <td>104</td> <td>1/5</td> </tr> <tr> <td>Maiti, 2012</td> <td>pp, ol</td> <td>30</td> <td>7.23</td> <td>1.30</td> <td>25</td> <td>6.60</td> <td>52</td> <td>3/5</td> </tr> <tr> <td>Pala, 2007</td> <td>co, ol</td> <td>25</td> <td>7.30</td> <td>0.70</td> <td>25</td> <td>14.73</td> <td>2x12</td> <td>1/5</td> </tr> <tr> <td>Raskin, 1999</td> <td>pp, ol</td> <td>91</td> <td>7.70</td> <td>0.95</td> <td>91</td> <td>38.61</td> <td>26</td> <td>1/5</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Design	n	Mean	SD	CI	Weight	MDI/NA	MDI/NPH or LAA	Bretzel, 2004	pp, ol	75	6.91	1.00	80	33.60	12	25	Hermann, 2013	pp, ol	18	7.30	0.90	11	6.46	104	1/5	Maiti, 2012	pp, ol	30	7.23	1.30	25	6.60	52	3/5	Pala, 2007	co, ol	25	7.30	0.70	25	14.73	2x12	1/5	Raskin, 1999	pp, ol	91	7.70	0.95	91	38.61	26	1/5																		
Study	Design	n	Mean	SD	CI	Weight	MDI/NA	MDI/NPH or LAA																																																																	
Bretzel, 2004	pp, ol	75	6.91	1.00	80	33.60	12	25																																																																	
Hermann, 2013	pp, ol	18	7.30	0.90	11	6.46	104	1/5																																																																	
Maiti, 2012	pp, ol	30	7.23	1.30	25	6.60	52	3/5																																																																	
Pala, 2007	co, ol	25	7.30	0.70	25	14.73	2x12	1/5																																																																	
Raskin, 1999	pp, ol	91	7.70	0.95	91	38.61	26	1/5																																																																	
	<p>Ergebnisdarstellung HbA1c</p> <table border="1" data-bbox="438 1093 1230 1370"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th colspan="6">Relative change in HbA_{1c} level, %</th> <th>Weight, %</th> <th>WMD (95% CI) fixed effect model</th> </tr> <tr> <th>study or subcategory</th> <th>n</th> <th>mean</th> <th>SD</th> <th>n</th> <th>mean</th> <th>SD</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bretzel, 2004</td> <td>75</td> <td>6.91</td> <td>1.00</td> <td>80</td> <td>7.10</td> <td>0.87</td> <td>33.60</td> <td>-0.19 (-0.49 to 0.11)</td> </tr> <tr> <td>Hermann, 2013</td> <td>18</td> <td>7.30</td> <td>0.90</td> <td>11</td> <td>7.20</td> <td>0.90</td> <td>6.46</td> <td>0.10 (-0.58 to 0.78)</td> </tr> <tr> <td>Maiti, 2012</td> <td>25</td> <td>7.23</td> <td>1.30</td> <td>25</td> <td>7.79</td> <td>1.10</td> <td>6.60</td> <td>-0.56 (-1.23 to 0.11)</td> </tr> <tr> <td>Pala, 2007</td> <td>25</td> <td>7.30</td> <td>0.70</td> <td>25</td> <td>7.90</td> <td>0.90</td> <td>14.73</td> <td>-0.60 (-1.05 to -0.15)</td> </tr> <tr> <td>Raskin, 1999</td> <td>91</td> <td>7.70</td> <td>0.95</td> <td>91</td> <td>7.80</td> <td>0.95</td> <td>38.61</td> <td>-0.10 (-0.38 to 0.18)</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>100.00</td> <td>-0.22 (-0.39 to -0.05)</td> </tr> </tbody> </table> <p>test for heterogeneity: $Q = 5.40$, $df = 4$ ($P = 0.2485$), $I^2 = 25.95\%$ test for overall effect: $Z = -2.53$ ($P = 0.0114$)</p> <p>FIGURE 7 Relative change in hemoglobin A_{1c} levels for comparison between insulin aspart and regular human insulin in patients with type 2 diabetes Abbreviations: see TABLE and FIGURE 2</p>	Outcome	Relative change in HbA _{1c} level, %						Weight, %	WMD (95% CI) fixed effect model	study or subcategory	n	mean	SD	n	mean	SD			Bretzel, 2004	75	6.91	1.00	80	7.10	0.87	33.60	-0.19 (-0.49 to 0.11)	Hermann, 2013	18	7.30	0.90	11	7.20	0.90	6.46	0.10 (-0.58 to 0.78)	Maiti, 2012	25	7.23	1.30	25	7.79	1.10	6.60	-0.56 (-1.23 to 0.11)	Pala, 2007	25	7.30	0.70	25	7.90	0.90	14.73	-0.60 (-1.05 to -0.15)	Raskin, 1999	91	7.70	0.95	91	7.80	0.95	38.61	-0.10 (-0.38 to 0.18)	total							100.00	-0.22 (-0.39 to -0.05)
Outcome	Relative change in HbA _{1c} level, %						Weight, %	WMD (95% CI) fixed effect model																																																																	
study or subcategory	n	mean	SD	n	mean	SD																																																																			
Bretzel, 2004	75	6.91	1.00	80	7.10	0.87	33.60	-0.19 (-0.49 to 0.11)																																																																	
Hermann, 2013	18	7.30	0.90	11	7.20	0.90	6.46	0.10 (-0.58 to 0.78)																																																																	
Maiti, 2012	25	7.23	1.30	25	7.79	1.10	6.60	-0.56 (-1.23 to 0.11)																																																																	
Pala, 2007	25	7.30	0.70	25	7.90	0.90	14.73	-0.60 (-1.05 to -0.15)																																																																	
Raskin, 1999	91	7.70	0.95	91	7.80	0.95	38.61	-0.10 (-0.38 to 0.18)																																																																	
total							100.00	-0.22 (-0.39 to -0.05)																																																																	
	<p>Hypoglycemia ⇒ Pooled results demonstrated no significant between-group differences in the risk of overall hypoglycemia (RR, 1.00 [0.70, 1.44]).</p>																																																																								
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren ⇒ In summary, IAsp demonstrates better glycemic control with respect to HbA1c and prandial glucose fluctuations compared with RHI in patients with both T1DM and T2DM receiving a prandial insulin regimen therapy.</p>																																																																								
<p>Wang, 2014 [103] Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in</p>	<p>Fragestellung The main objective of this meta-analysis was to assess the efficacy and safety of GLP-1 analogues compared to the DPP-4 inhibitors in the management of patients with T2DM</p>																																																																								

the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies

Methodik

Population: Pat. mit DM Typ II

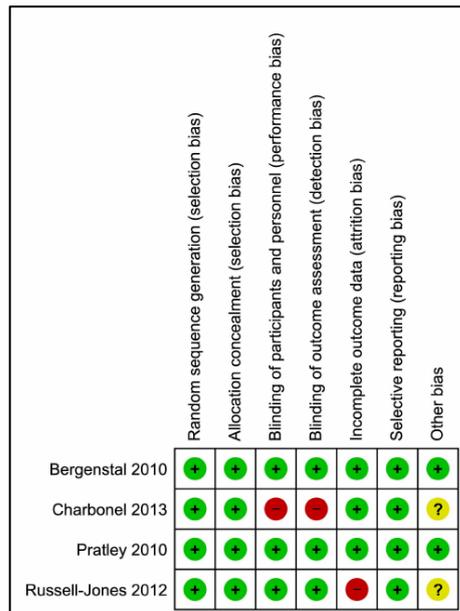
Intervention/ Komparator: GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors as monotherapy or add-on therapy to metformin

Endpunkt: HbA1c; Sekundär: body weight, fasting and postprandial plasma glucose values, percentage of patients achieving a HbA1C <7%, blood pressure (systolic and diastolic) and lipid parameters (total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride levels). Safety outcomes extracted included withdrawal rates from any adverse events that documented incidence of hypoglycemia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, urinary tract infection (UTI), upper respiratory infection (URTI), nasopharyngitis, and headache

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's risk of bias tool



Ergebnisdarstellung

⇒ All 4 trials directly compared GLP-1 analogues groups with sitagliptin

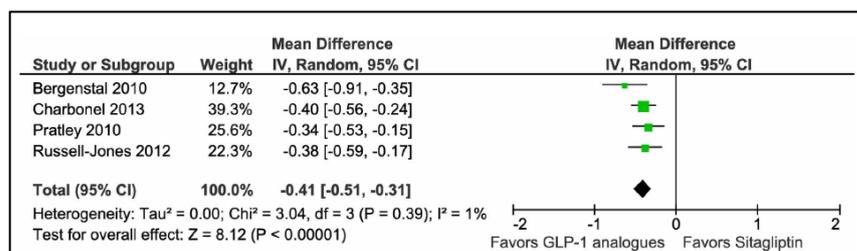


Figure 3. Meta-analysis of change in HbA1C (%) in included trials using random effects model. doi:10.1371/journal.pone.0103798.g003

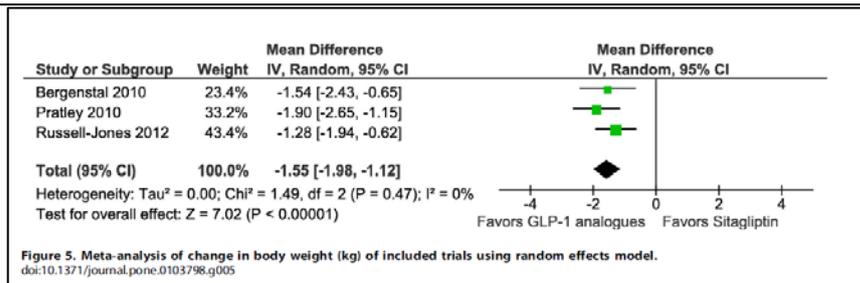


Table 3. Summary of meta-analyses of adverse events in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 analogues vs Sitagliptin.

Adverse event	No. of studies contributing data	Relative risk (95% CI)	I ² Heterogeneity, %	Comparator group (Event/Total)	
				GLP-1 analogues	Sitagliptin
Withdrawal	3	2.89 (1.42 to 5.87)	0	31/629	10/548
Hypoglycemia	4	1.35 (0.71 to 2.58)	16	33/956	22/874
Nausea	3	3.14 (2.15 to 4.59)	1	112/629	32/548
Vomiting	3	2.60 (1.48 to 4.56)	0	47/629	16/548
Diarrhea	3	1.82 (1.24 to 2.69)	0	72/629	35/548
Constipation	3	2.50 (1.33 to 4.70)	0	40/629	13/548
Urinary tract infection	1	1.15 (0.48 to 2.76)	N/A	10/160	9/166
Upper respiratory tract infection	1	0.41 (0.17 to 1.04)	N/A	6/160	15/166
Nasopharyngitis	2	0.83 (0.57 to 1.22)	0	46/469	47/382
Headache	3	0.87 (0.61 to 1.23)	0	56/629	57/548

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- ⇒ The results demonstrate that compared to sitagliptin, GLP-1 analogues are more efficacious for glycemic control and weight loss, but not better in reducing blood pressure and lipid profile; and GLP-1 analogues have a higher incidence of gastrointestinal adverse events and similar hypoglycemic events compared to sitagliptin.
- ⇒ For less common adverse events, GLP-1 analogues and sitagliptin have a similar incidence of headache, UTI, URTI, and nasopharyngitis. If weight loss is not a particular concern and only a small decrease in A1C is required, a DPP-4 inhibitor may be better choice.

Vasilakou, 2013
[102]
Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in adults with type 2 diabetes.

Methodik

Population: Adults with type 2 diabetes

Intervention: SGLT2 inhibitors

Komparator:

- placebo
- another antidiabetic medication

Endpunkt:

	<ul style="list-style-type: none"> • change from baseline in hemoglobin A1c (HbA1c) level (primary outcome), • body weight, • systolic and diastolic blood pressures. • all-cause mortality and cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, death due to cardiovascular disease, or hospitalization for unstable angina). • AEs (any hypoglycemia, urinary tract infections, genital tract infections, hypotension, any serious adverse event, bladder cancer, or breast cancer) <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to April 201</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (49 primary and 9 extension studies)</p> <p>Qualitätsbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Risk of bias for each study • Assessment of publication bias: Eggers test • Assessment of overall quality of evidence (GRADE) for following outcomes: change in HbA1c level, change in body weight, change in systolic blood pressure, hypoglycemia, cardiovascular events, urinary and genital tract infections. <p>Heterogeneity assessment with I²</p> <p>This study received no funding</p>
	<p>Ergebnisdarstellung (<i>hier: Vergleiche mit aktiven Kontrollen</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 studies: Comparison of SGLT2 inhibitors with <ul style="list-style-type: none"> ○ metformin in 6 studies (22, 23, 25, 30, 48), ○ sitagliptin in 5 studies (7, 59, 60, 62, 63), ○ a sulfonylurea in 2 studies (43, 57). • Overall risk of bias for the primary outcome was high in almost all studies, primarily because of incomplete outcome data (high discontinuation rate or use of inadequate imputation method to handle missing data) • The Egger test did not reveal any evidence of publication bias <p><i>Efficacy results (siehe auch Tab.)</i></p> <p><u>Glycemic efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Compared with other hypoglycemic agents, SGLT2 inhibitors had similar glycemic efficacy when used as monotherapy (WMD, 0.05% [CI, -0.06% to 0.16%]; I² =0%) or add-on treatment (WMD, -0.16% [CI, -0.32% to 0.00%]; I² =82%) • overall risk of bias was high

Body weight

- SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared with other antihyperglycemic agents in absolute change (WMD, -1.80 kg [CI, -3.50 to -0.11 kg]; I² = 97%) and percentage of change (WMD, -2.14% [CI, -3.02% to -1.25%]; I² = 67%) in body weight
- absolute body weight reduction for SGLT2 inhibitors versus other active comparators was less evident and heterogeneity was eliminated in a post hoc sensitivity analysis that excluded 1 sulfonylurea-controlled study (57) (WMD, -1.11 kg [CI, -1.46 to -0.76 kg]; I² = 0%).
- Overall risk of bias for body weight analyses was high.

Blood pressure

- SGLT2 inhibitors associated with a reduction in systolic (WMD, -4.45 mm Hg [CI, -5.73 to -3.18 mm Hg]; I² = 34%) and diastolic blood pressure (WMD, -2.01 mm Hg [CI, -2.62 to -1.39 mm Hg]; I² = 0%) compared to active control
- Risk of bias was high for both systolic and diastolic blood pressure analyses.

Hypoglycemia

- Incidence of hypoglycemia was low in most treatment groups, except for among patients receiving a sulfonylurea or insulin as allocation treatment or background therapy
- OR compared to active control 0.44 (CI, 0.35 to 0.54; I² = 93%)
- Exclusion of 1 sulfonylurea-controlled study (57) in a post hoc sensitivity analysis resulted in similar hypoglycemic risk compared with other antidiabetic agents and removed heterogeneity (OR, 1.01 [CI, 0.77 to 1.32]; I² = 0%)

Death and SAEs

- All-cause mortality did not differ between SGLT2 inhibitors and placebo or active comparators, although relatively few deaths have been reported

Genitourinary Tract Infections and Hypotension

- SGLT2 inhibitors vs other antidiabetic drugs: higher risk for urinary tract infection (OR, 1.42 [CI, 1.06 to 1.90]; I² = 25%); genital tract infections (OR, 5.06 [CI, 3.44 to 7.45]; I² = 0%), hypotension (OR, 2.68 [CI, 1.14 to 6.29]; I² = 2%)

Cardiovascular Outcomes

- No stat. sign differences between SGLT2 inhibitors and placebo or active control

	<p>Table 2. Quality of Evidence for Clinically Relevant Outcomes*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Follow-up, wk</th> <th>Assumed Risk (Active Comparator)</th> <th>Illustrative Comparative Risk†</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean change in HbA_{1c} level (%) from baseline</td> <td>12–52</td> <td>The mean change in HbA_{1c} level ranged across control groups from –0.37% to 0.16%</td> <td>Corresponding Risk (SGLT2 Inhibitor) The mean change in HbA_{1c} level in the intervention groups was 0.06% lower§ (95% CI, 0.18% lower to 0.05% higher)</td> </tr> <tr> <td>Mean absolute change in body weight (kg) from baseline</td> <td>12–24</td> <td>The mean change in body weight ranged across control groups from –1.37 to –0.71 kg</td> <td>The mean change in body weight in the intervention groups was 1.11 kg lower§ (CI, 1.46 to 0.76 kg lower)</td> </tr> <tr> <td>Mean percentage of change in body weight from baseline</td> <td>12–52</td> <td>The mean change in body weight ranged across control groups from –2.80% to –1.00%</td> <td>The mean change in body weight in the intervention groups was 2.14 percentage points lower§ (CI, 3.02 to 1.25 percentage points lower)</td> </tr> <tr> <td>Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline</td> <td>12–52</td> <td>The mean change in systolic blood pressure ranged across control groups from –6.00 to –2.40 mm Hg</td> <td>The mean change in systolic blood pressure in the intervention groups was 4.45 mm Hg lower§ (CI, 5.73 to 3.18 mm Hg lower)</td> </tr> <tr> <td>Incidence of any hypoglycemia</td> <td>12–52</td> <td>16 cases per 100 patients</td> <td>16 cases per 100 patients (CI, 13 to 20 cases per 100 patients)</td> </tr> <tr> <td>Incidence of cardiovascular events</td> <td>12–102</td> <td>2 cases per 100 patients</td> <td>2 cases per 100 patients (CI, 1 to 2 cases per 100 patients)</td> </tr> <tr> <td>Incidence of urinary tract infections</td> <td>12–52</td> <td>6 cases per 100 patients</td> <td>8 cases per 100 patients (CI, 6 to 10 cases per 100 patients)</td> </tr> <tr> <td>Incidence of genital tract infections</td> <td>12–52</td> <td>2 cases per 100 patients</td> <td>10 cases per 100 patients (CI, 7 to 14 cases per 100 patients)</td> </tr> </tbody> </table> <p>HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT2 = sodium–glucose cotransporter 2. * Among studies that compared SGLT2 inhibitors with active comparators (any antidiabetic medication) in adults with type 2 diabetes mellitus. † The assumed risk is based on the median risk in the control group across studies. The corresponding risk is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention. ‡ Evidence was graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation guidelines (16, 17). Evidence could be rated as high quality (further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect), moderate quality (further research is likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate), low quality (further research is very likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), or very low quality (we are very uncertain about the estimate). § Lower change indicates better outcome. Downgraded for inconsistency due to heterogeneity of effect estimate. ¶ Downgraded because most of the studies had high risk of bias. ** The monotherapy subgroup included SGLT2 inhibitors as first-line antidiabetic treatment. The add-on therapy subgroup included SGLT2 inhibitors as add-on therapy to existing antidiabetic treatment. †† Downgraded because most of the studies had unclear risk of bias. ‡‡ Downgraded for imprecision due to wide CIs in results.</p>	Outcome	Follow-up, wk	Assumed Risk (Active Comparator)	Illustrative Comparative Risk†	Mean change in HbA _{1c} level (%) from baseline	12–52	The mean change in HbA _{1c} level ranged across control groups from –0.37% to 0.16%	Corresponding Risk (SGLT2 Inhibitor) The mean change in HbA _{1c} level in the intervention groups was 0.06% lower§ (95% CI, 0.18% lower to 0.05% higher)	Mean absolute change in body weight (kg) from baseline	12–24	The mean change in body weight ranged across control groups from –1.37 to –0.71 kg	The mean change in body weight in the intervention groups was 1.11 kg lower§ (CI, 1.46 to 0.76 kg lower)	Mean percentage of change in body weight from baseline	12–52	The mean change in body weight ranged across control groups from –2.80% to –1.00%	The mean change in body weight in the intervention groups was 2.14 percentage points lower§ (CI, 3.02 to 1.25 percentage points lower)	Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline	12–52	The mean change in systolic blood pressure ranged across control groups from –6.00 to –2.40 mm Hg	The mean change in systolic blood pressure in the intervention groups was 4.45 mm Hg lower§ (CI, 5.73 to 3.18 mm Hg lower)	Incidence of any hypoglycemia	12–52	16 cases per 100 patients	16 cases per 100 patients (CI, 13 to 20 cases per 100 patients)	Incidence of cardiovascular events	12–102	2 cases per 100 patients	2 cases per 100 patients (CI, 1 to 2 cases per 100 patients)	Incidence of urinary tract infections	12–52	6 cases per 100 patients	8 cases per 100 patients (CI, 6 to 10 cases per 100 patients)	Incidence of genital tract infections	12–52	2 cases per 100 patients	10 cases per 100 patients (CI, 7 to 14 cases per 100 patients)
Outcome	Follow-up, wk	Assumed Risk (Active Comparator)	Illustrative Comparative Risk†																																		
Mean change in HbA _{1c} level (%) from baseline	12–52	The mean change in HbA _{1c} level ranged across control groups from –0.37% to 0.16%	Corresponding Risk (SGLT2 Inhibitor) The mean change in HbA _{1c} level in the intervention groups was 0.06% lower§ (95% CI, 0.18% lower to 0.05% higher)																																		
Mean absolute change in body weight (kg) from baseline	12–24	The mean change in body weight ranged across control groups from –1.37 to –0.71 kg	The mean change in body weight in the intervention groups was 1.11 kg lower§ (CI, 1.46 to 0.76 kg lower)																																		
Mean percentage of change in body weight from baseline	12–52	The mean change in body weight ranged across control groups from –2.80% to –1.00%	The mean change in body weight in the intervention groups was 2.14 percentage points lower§ (CI, 3.02 to 1.25 percentage points lower)																																		
Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline	12–52	The mean change in systolic blood pressure ranged across control groups from –6.00 to –2.40 mm Hg	The mean change in systolic blood pressure in the intervention groups was 4.45 mm Hg lower§ (CI, 5.73 to 3.18 mm Hg lower)																																		
Incidence of any hypoglycemia	12–52	16 cases per 100 patients	16 cases per 100 patients (CI, 13 to 20 cases per 100 patients)																																		
Incidence of cardiovascular events	12–102	2 cases per 100 patients	2 cases per 100 patients (CI, 1 to 2 cases per 100 patients)																																		
Incidence of urinary tract infections	12–52	6 cases per 100 patients	8 cases per 100 patients (CI, 6 to 10 cases per 100 patients)																																		
Incidence of genital tract infections	12–52	2 cases per 100 patients	10 cases per 100 patients (CI, 7 to 14 cases per 100 patients)																																		
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors may improve short-term outcomes in adults with type 2 diabetes, but effects on long-term outcomes and safety are unclear.</p>																																				
<p>Tricco, 2014 [101]</p> <p>Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To evaluate the effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus intermediate-acting insulin for adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and poor glycaemic control despite treatment with two oral agents.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: third-line treatment of adults with T2DM and HbA_{1c} ≥6.5% third-line treatment defined as when the study examined the use of two oral antihyperglycaemic agents among all patients, plus the addition of a DPP-4 inhibitor,</p>																																				

<p>patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>intermediate-acting insulin or placebo (ie, three agents in total per group).</p> <p>Intervention: DPP-4 inhibitors (eg, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin)</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate-acting insulin (eg, NPH) • no treatment or placebo <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • healthcare utilisation (eg, emergency department visits), • body weight, • fractures, • quality of life, • microvascular complications (retinopathy, neuropathy, nephropathy), • macrovascular complications (cardiovascular disease, stroke/transient ischaemic attack, peripheral vascular disease), • all-cause mortality, • harms (including infection, pancreatic cancer, severe hypoglycaemia, serious hyperglycaemia and body weight), • cost and cost-effectiveness <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 12/2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=2967)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane risk of bias tool • McMaster Quality Assessment Scale of Harms (McHarm) tool <p>Clinical, methodological and statistical (eg, I² statistic) heterogeneity were considered.</p> <p>Bayesian random effects network meta-analysis (NMA) for HbA1c</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <p>Protocol registered with PROSPERO registry (CRD42013003624)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Studienqualität:</i></p>

Table 3 Appraisal of risk of bias of the included studies using the Cochrane risk-of-bias tool¹²

Study	1	2	3	4	5	6	7
Fonseca <i>et al</i> ²⁵	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	High
Gilman ²⁶	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	High
Abdulwahid ²⁷	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Lukashevich ²⁸	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Makdissi <i>et al</i> ²⁹	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Moses <i>et al</i> ³⁰	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Nogueira ³¹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Violante <i>et al</i> ³²	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Owens <i>et al</i> ³³	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
Hermansen <i>et al</i> ³⁴	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High

Items:
 1. Random sequence generation.
 2. Allocation concealment.
 3. Blinding of participants and personnel.
 4. Blinding of outcome assessment.
 5. Incomplete outcome data.
 6. Selective reporting.
 7. Other bias.
 *Unpublished data.
 High, high risk; Low, low risk; Unclear, unclear risk.

Results:

Reduction in HbA1c: network meta-analysis (based on 8 RCTs)

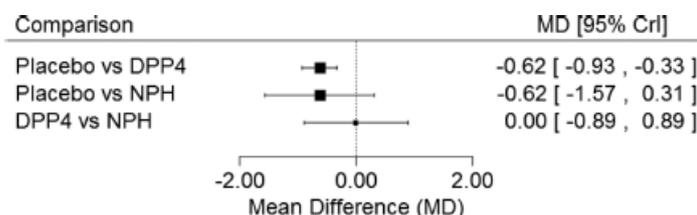


Figure 2 Glycosylated haemoglobin network meta-analysis results. This is the forest plot for the glycosylated haemoglobin network meta-analysis. CrI, credit limit; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; NPH, neutral protamine Hagedorn; MD, mean difference.

- ➔ Addition of DPP-4 inhibitors vs placebo significantly reduced HbA1c
- ➔ No sign. differences in HbA1c for neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin versus placebo and DPP-4 inhibitors versus NPH

Meta-analysis

Reduction in HbA1c:

superiority of DPP-4 inhibitor plus metformin + a sulfonylurea/ exenatide vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide (5 RCTs, MD -0.61%, 95% CI -0.81% to -0.41%, I2=87%).

microvascular complications:

no differences in neuropathy between saxagliptin plus metformin and a sulfonylurea vs placebo plus metformin + a sulfonylurea after 24 weeks of follow-up (1 RCT; RR 6.95, 95% CI 0.36 to 133.13).

macrovascular complications

no differences in cardiovascular disease (unspecified or acute myocardial infarction²⁶) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ exenatide versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide (2 RCTs, 22 w median follow up, RR 0.18, 95% CI 0.02 to 1.63, I2=0%)

all-cause mortality

no differences in all-cause mortality between sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone (2 RCTs, 25w median follow up; RR 0.98, 95% CI 0.10 to 9.41, I2=0%).

Harms

- no differences in any harm (5 RCTs, RR 1.07, 95% CI 0.96 to 1.19, I2=22%) or overall harms that were treatment related (4 RCTs, RR 1.38, 95% CI 0.92 to 2.09, I2=67%) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone
- no differences in severe hypoglycemia (2 RCTs, RR 0.69, 95% CI 0.16 to 2.94, I2=0%)
- lower risk for infections with DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone compared with those receiving placebo plus metformin and a sulfonylurea/pioglitazone (4 RCTs, RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91, I2=0%) subgroup analyses for specific type of infections revealed no diff.
- body weight: no differences after a median of 24 weeks of follow-up between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone (4 RCTs, MD 0.23 kg, 95% CI -1.58 to 2.04, I2=0%).;

no differences for sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea versus NPH insulin plus metformin and a sulfonylurea (1 RCT; MD -4.10 kg, 95% CI -11.32 to 3.12).

Anmerkungen/Fazit der Autoren

DPP-4 inhibitors are superior to placebo and have similar effectiveness as NPH insulin in reducing HbA1c as a third-line therapy.

This literature base can be improved by ensuring less patient dropouts, adequate reporting of patient characteristics and harms, and examining important diabetes outcomes, including healthcare utilisation, fractures, quality of life, cost and cost-effectiveness.

Leitlinien

<p>Qaseem A., 2012 American College of Physicians [93] Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians</p>	<p>The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the comparative effectiveness and safety of type 2 diabetes medications.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>The evidence report informing this guideline reviewed data for 11 FDA-approved, unique classes of drugs for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes</p> <p>Key question 1: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of hemoglobin A1c [HbA1c]), weight, or lipids?</p> <p>Key question 2: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes: all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (for example, myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy?</p> <p>Key question 3: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of these 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 nonhip fractures, pancreatitis, cholecystitis, macular edema or decreased vision, and gastrointestinal side effects?</p> <p>Key question 4: Do safety and effectiveness of these treatment options differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults aged 65 years or older, in terms of mortality, hypoglycemia, and cardiovascular and cerebrovascular outcomes? (no sufficient evidence available)</p> <p>Literature search:</p> <p>Update systematic search done by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center. This review updates a 2007 systematic review on the</p>

same topic in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials until 2010
 – *Quality of RCTs judged by Jadad scale*

LoE/GoR:

This guideline rates the recommendations by using the American College of Physicians guideline grading system, which is based on the GRADE system

Table 1. The American College of Physicians Guideline Grading System*

Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
	Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden
High	Strong	Weak
Moderate	Strong	Weak
Low	Strong	Weak
Insufficient evidence to determine net benefits or risks		

* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.

Details of the ACP guideline development process can be found in ACP’s methods paper

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians add oral pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes when lifestyle modifications, including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

Initiation of oral pharmacologic therapy is an important approach to effective management of type 2 diabetes. There are no data on the best time to add oral therapies to lifestyle modifications; thus, to avoid an unacceptable burden on patients, other complicating factors should be considered, such as life expectancy of the patient, presence or absence of microvascular and macrovascular complications, risk for adverse events related to glucose control, and patient preferences. The goal for HbA1c should be based on individualized assessment of risk for complications from diabetes, comorbidity, life expectancy, and patient preferences. An HbA1c level less than 7% based on individualized assessment is a reasonable goal for many but not all patients. (Based on 104 RCTs)

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians prescribe monotherapy with metformin for initial pharmacologic therapy to treat

	<p>most patients with type 2 diabetes (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).</p> <p>Physicians and patients should discuss adverse event profiles before selecting a medication. Compared with baseline values, most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, and sulfonylureas) reduced baseline HbA1c by about 1 percentage point 3 or more months after the initiation of treatment. For adverse effects, metformin is associated with an increased risk for gastrointestinal side effects, sulfonylureas and meglitinides are associated with an increased risk for hypoglycemia, and thiazolidinediones are associated with an increased risk for heart failure (with no conclusive evidence for an increase in ischemic cardiovascular risk). However, in comparing the effectiveness of various agents, the evidence shows that metformin is the most efficacious agent as monotherapy and in combination therapy. (based on 66 RCTs)</p> <p>Recommendation 3: ACP recommends that clinicians add a second agent to metformin to treat patients with persistent hyperglycemia when lifestyle modifications and monotherapy with metformin fail to control hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).</p> <p>All dual-therapy regimens were more efficacious than monotherapies in reducing the HbA1c level in patients with type 2 diabetes by about 1 additional percentage point. Combination therapies with more than 2 agents were not included in the evidence review. No good evidence supports one combination therapy over another, even though some evidence shows that the combination of metformin with another agent generally tends to have better efficacy than any other monotherapy or combination therapy. However, combination therapies are also associated with an increased risk for adverse effects compared with monotherapy. [...] adverse effects are generally worse with combination therapies that include a sulfonylurea. Although this guideline addresses only oral pharmacological therapy, patients with persistent hyperglycemia despite oral agents and lifestyle interventions may need insulin therapy.</p>
<p>Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [86]</p> <p>Langfassung Version 3 (Stand April. 2014)</p>	<p>Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)</p> <p>– Diese Leitlinie ... ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.</p> <p>Methodik</p> <p>(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien,</p>

Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT

Suchzeitraum: inkl. 2012

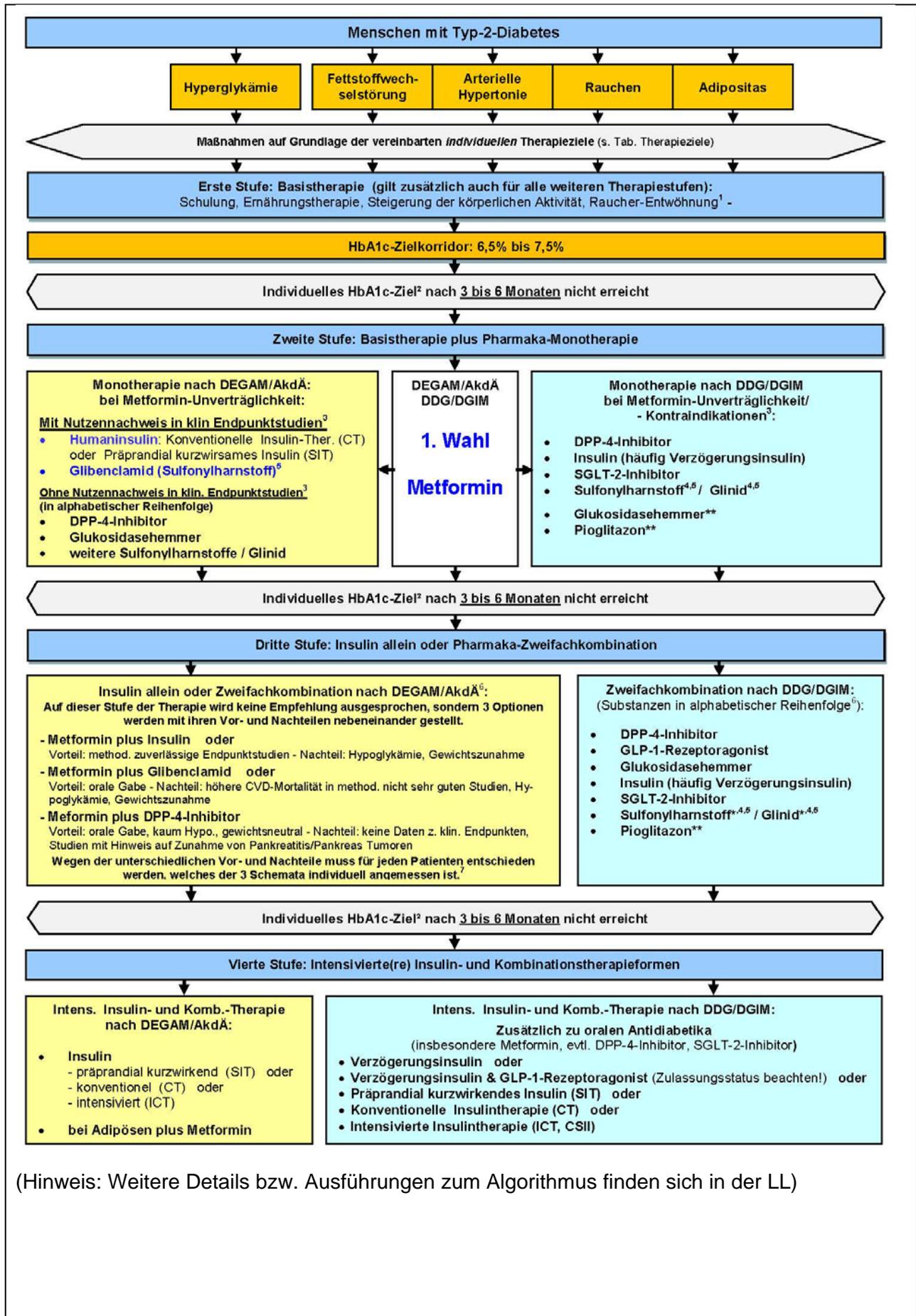
Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).“

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑
		„soll nicht“	↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑
		„sollte nicht“	↓
0	Offen	„kann“	↔

Empfehlungen - **Pharmakotherapie**

Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.

↑ (starker Konsens)



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

<p>Fortsetzung NVL</p>	<p>Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.</p> <p>-----</p> <p>Orale Antidiabetika</p> <p><u>Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin <p>Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, 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 Senkung der Plasmaglukose 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).</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylharnstoffe (SH) <p>Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.... Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.</p> <p><u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u></p>
------------------------	--

- Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung.

- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden. Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

Glinide

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.

- Glitazone (Thiazolidendione)

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles 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.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische

Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekomensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

- BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen)

	<p><u>Antidiabetika</u></p> <p>Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen.</p> <p><u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u></p> <p>GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga) Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</p>
<p>SIGN, 2010 [96]</p> <p>Management of diabetes - A national clinical guideline</p>	<p>SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Fragestellung</p> <p>This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)</p>

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 ⁺
<p>Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes</p> <p><u>Metformin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A) <p><u>Sulfonylharnstoffe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p><u>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</u></p>	

	<p><u>DPP-4 Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) <p><u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). <p><u>Meglitinide:</u> <i>Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</i></p> <p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI \geq 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 \geq 30 kg/m²) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
<p>NICE, 2009 [85]</p> <p>Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes NICE clinical guideline 87</p> <p>Issued: May 2009 last modified: July 2014</p>	<p>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)</p> <p>Teilweise wurden die Empfehlungen in der „clinical guideline Type 2 diabetes newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes“ aktualisiert. (The guideline gives details of the methods and the evidence used to develop the recommendations.)</p> <p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <p>Metformin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group) and whose blood glucose is

inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone.

- Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight.
- Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added.
- Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Consider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy.
- The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that: - due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug; - an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin.

Insulin secretagogues

- Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose-lowering therapy if:
 - the person is not overweight
 - the person does not tolerate metformin (or it is contraindicated)
 - **or** a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.
- Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains or becomes inadequate with metformin.
- Continue with a sulfonylurea if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication is added.
- Prescribe a sulfonylurea with a low acquisition cost (but not glibenclamide) when an insulin secretagogue is indicated.
- When drug concordance is a problem, offer a once-daily, long-acting sulfonylurea.
- Educate a person being treated with an insulin secretagogue, particularly if renally impaired, about the risk of hypoglycaemia.

Rapid-acting insulin secretagogues

- Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with an erratic lifestyle.

Acarbose

- Consider acarbose for a person unable to use other oral glucose-lowering medications.

DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin)

Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) instead of a sulfonylurea as second-line therapy to first-line metformin when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

- the person is at significant risk of hypoglycaemia or its consequences (for example, older people and people in certain jobs [for example, those working at heights or with heavy machinery] or people in certain social circumstances [for example, those living alone]),
- or the person does not tolerate a sulfonylurea or a sulfonylurea is contraindicated.

Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) as second-line therapy to first-line sulfonylurea monotherapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

- the person does not tolerate metformin, or metformin is contraindicated.

Consider adding sitagliptin as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 7.5% or other higher level agreed with the individual) and insulin is unacceptable or inappropriate.

Only continue DPP-4 inhibitor therapy (sitagliptin, vildagliptin) if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 0.5 percentage points in HbA1c in 6 months).

Discuss the potential benefits and risks of treatment with a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) with the person to enable them to make an informed decision.

GLP-1 mimetic (exenatide)

Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 7.5%, or other higher level agreed with the individual), and the person has:

- a body mass index (BMI) \geq 35.0 kg/m² in those of European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological
- or medical problems associated with high body weight, or a BMI $<$ 35.0 kg/m², and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities.

Only continue GLP-1 mimetic (exenatide) therapy if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 1.0 percentage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months).

Glucose control: insulin therapy

Oral agent combination therapy with insulin

When starting basal insulin therapy:

- continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used)
- review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs.

When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens):

- continue with metformin
- continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs.

Insulin therapy

- Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 7.5% or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees.
- For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification not to.
- When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration

Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens:

- Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need.
 - Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if:
 - the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily,
 - or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes,
 - or the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs,
 - or the person cannot use the device to inject NPH insulin.
- Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c \geq 9.0%). A once-daily regimen may be an option.
- Consider pre-mixed preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if: a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or hypoglycaemia is a problem, or blood glucose levels rise markedly after meals.
- Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people: who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or who cannot use the device needed to inject NPH insulin but

	<p>who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections.</p>
<p>American Diabetes Association, 2015 [3]</p> <p>Standards of Medical Care in Diabetes – 2015.</p> <p>(Jährliches update siehe auch 2014 [2]).</p>	<p>Absicht/Ziel:</p> <p>The American Diabetes Association's (ADA's) Standards of Care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standards of Care: ADA position statement that provides key clinical practice recommendations. • ADA position statements are typically based on a systematic review or other review of published literature. Position statements undergo a formal review process. They are updated annually or as needed. • Professional Practice Committee (PPC) is a multidisciplinary expert committee comprised of physicians, diabetes educators, registered dietitians, and others who have expertise in a range of areas, including adult and pediatric endocrinology, epidemiology, public health, lipid research, hypertension, and preconception and pregnancy care. • PPC members systematically searched MEDLINE for human studies related to each section and published since 1 January 2014. Recommendations were revised based on new evidence or, in some cases, to clarify the prior recommendation or match the strength of the wording to the strength of the evidence. • Feedback from the larger clinical community was valuable for the 2015 revision of the Standards of Care. Readers who wish to comment on the Standards of Medical Care in Diabetesd2015 are invited to do so. <p>LoE</p>

Table 1—ADA evidence-grading system for “Standards of Medical Care in Diabetes”

Level of evidence	Description
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Compelling nonexperimental evidence; i.e., “all or none” rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from randomized clinical trials 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 <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
E	Expert consensus or clinical experience

GoR: nicht dargestellt

Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)
 - In patients with metformin intolerance or contraindications, consider an initial drug from other classes depicted in Fig. 7.1 under “Dual therapy” and proceed accordingly.
- 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 maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A)
- A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E)
- Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)

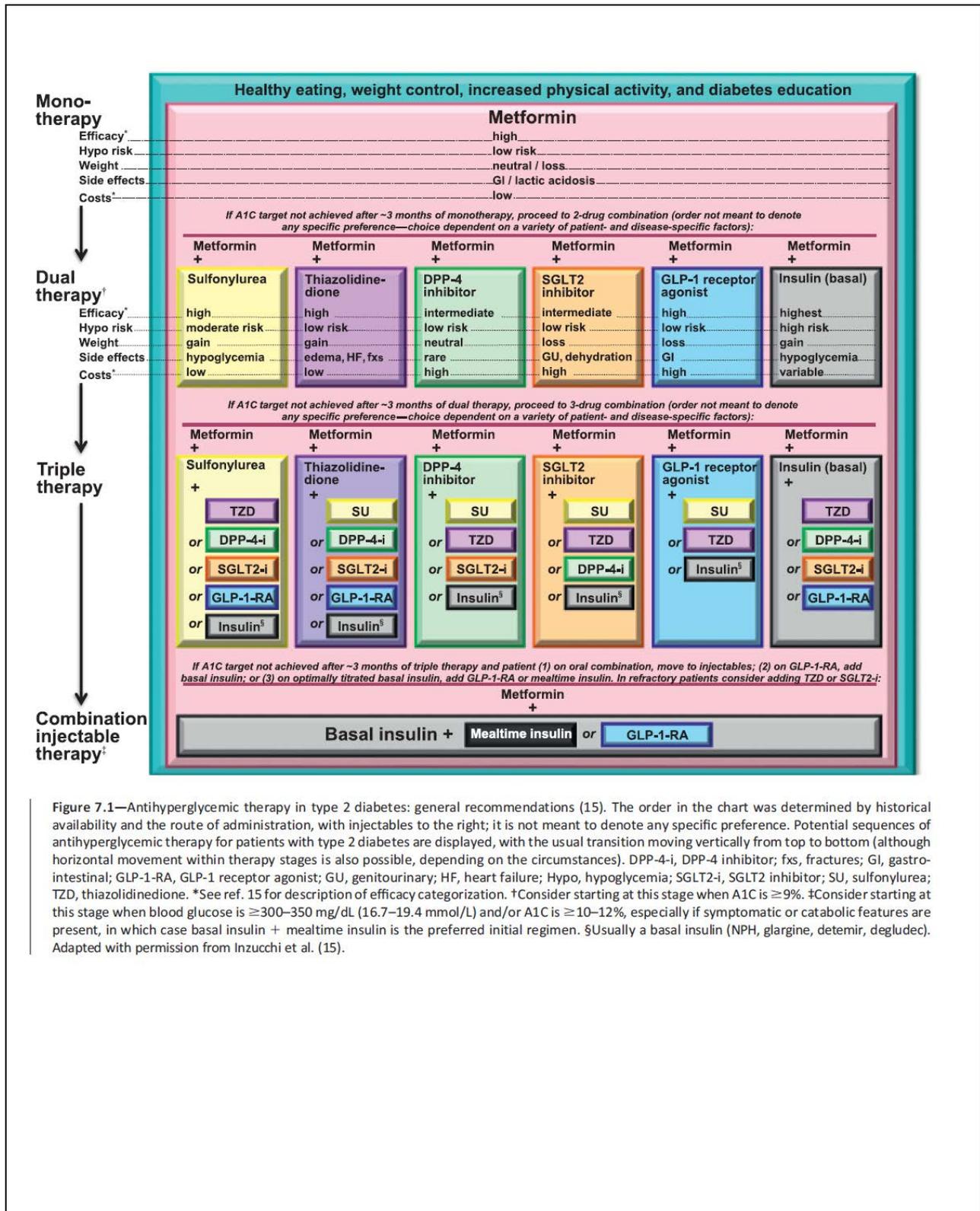


Figure 7.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations (15). The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1-RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 15 for description of efficacy categorization. †Consider starting at this stage when A1C is $\geq 9\%$. ‡Consider starting at this stage when blood glucose is ≥ 300 – 350 mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) and/or A1C is ≥ 10 – 12% , especially if symptomatic or catabolic features are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen. §Usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. (15).

Combination therapy:

A comparative effectiveness meta-analysis (17) suggests that overall each new class of noninsulin agents added to initial therapy lowers A1C around 0.9–1.1%.

17. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602–613

If the A1C target is not achieved after approximately 3 months, consider a combination of metformin and one of these six treatment options: sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, or basal insulin (Fig. 7.1).

For all patients, consider initiating therapy with a dual combination when A1C is $\geq 9\%$ to more expeditiously achieve the target A1C level. Insulin has the advantage of being effective where other agents may not be and should be considered as part of any combination regimen when hyperglycemia is severe, especially if symptoms are present or any catabolic features (weight loss, ketosis) are in evidence. Consider initiating combination insulin injectable therapy when blood glucose is ≥ 300 – 350 mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) and/or A1C is ≥ 10 – 12% . As the patient's glucose toxicity resolves, the regimen can, potentially, be subsequently simplified.

Insulin therapy:

Basal insulin alone is the most convenient initial insulin regimen, beginning at 10 U or 0.1–0.2 U/kg, depending on the degree of hyperglycemia. Basal insulin is usually prescribed in conjunction with metformin and possibly one additional noninsulin agent.

If basal insulin has been titrated to an acceptable fasting blood glucose level, but A1C remains above target, consider advancing to combination injectable therapy (Fig. 7.2) to cover postprandial glucose excursions. Options include adding a GLP-1 receptor agonist or mealtime insulin, consisting of one to three injections of rapid-acting insulin analog (lispro, aspart, or glulisine) administered just before eating.

Once an insulin regimen is initiated, dose titration is important, with adjustments made in both mealtime and basal insulins based on the prevailing blood glucose levels and an understanding of the pharmacodynamic profile of each formulation (pattern control) → see figure below.

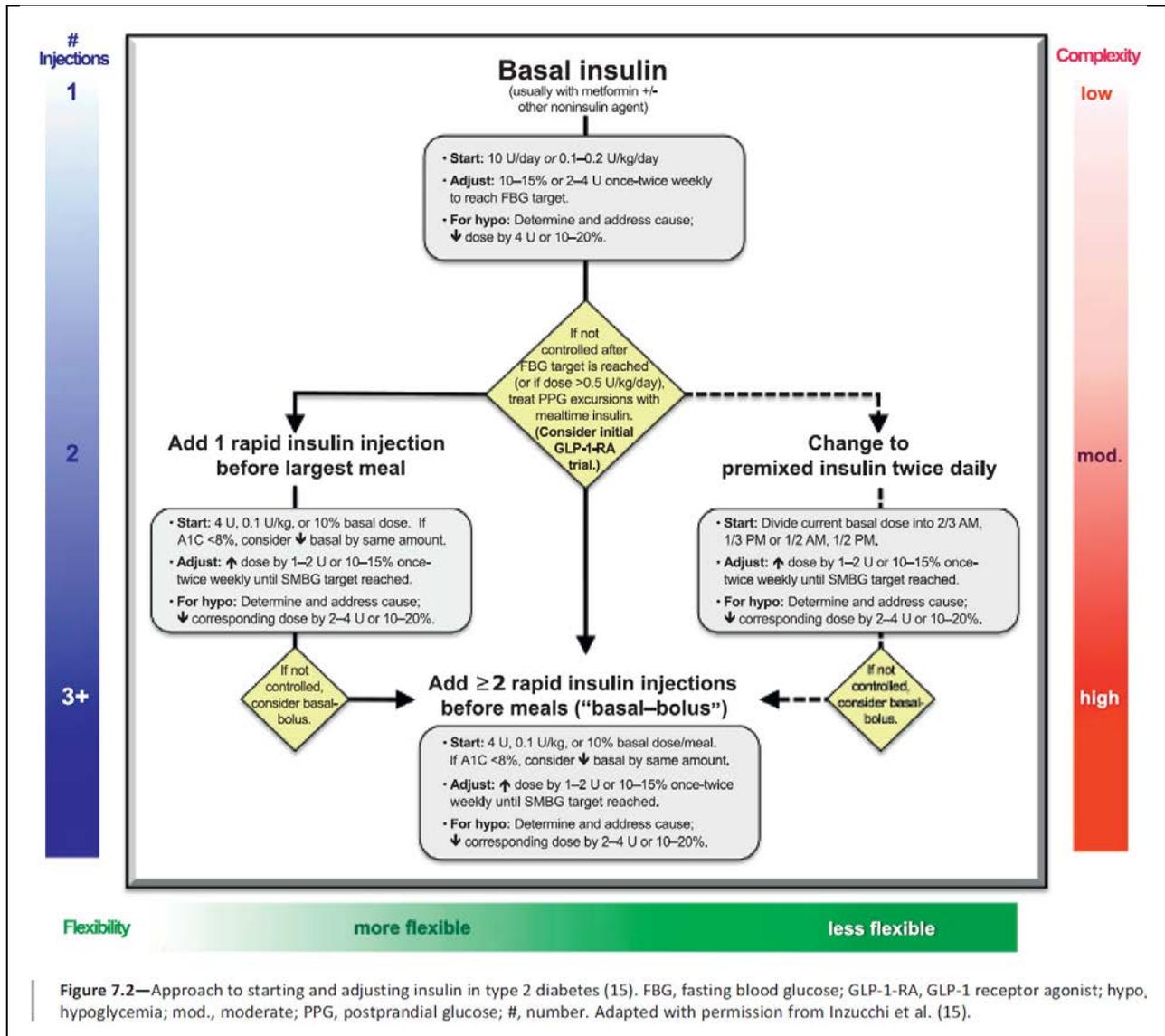


Figure 7.2—Approach to starting and adjusting insulin in type 2 diabetes (15). FBG, fasting blood glucose; GLP-1-RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia; mod., moderate; PPG, postprandial glucose; #, number. Adapted with permission from Inzucchi et al. (15).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>CADTH, 2013</p> <p>[8]</p> <p>Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update</p>	<p>Fragestellung</p> <p>1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?</p> <p>Update zu: “Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea” siehe [10]</p>
<p>Siehe auch CADTH, 2014 [9] Erratum [9]</p>	<p>Methodik</p> <p>Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy</p> <p>Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU).</p> <p>Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events</p> <p>Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)</p>
	<p>Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs).</p> <p>Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight.</p> <p>Hb A1C; 24 RCTs (n = 8,517). With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range -0.72% to -1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone. The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of -15% (95% credible interval [CrI], -1.49% to -0.83%) and -1.12% (95% CrI: -1.52% to -0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C.</p> <p><i>(Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [9])</i></p> <p>Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-</p>

glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than -0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from -1.12% to -1.29% and the result for bolus insulin changed from -1.02% to -1.51% . The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class.

body weight; 18 RCTs (n = 7,907).

When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (-1.6 kg, 95% CrI, -2.8 to -0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, -0.7 to 6.0]).

Overall Hypoglycemia, 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia

There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 4.0 mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose.

The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea.

Severe Hypoglycemia; 25 RCTs (n=15,111)

Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance.

Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59)) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]).

Long-term complications of diabetes:

There were no RCTs designed to assess differences in long-term

	<p>diabetes-related complications.</p> <p>Anmerkung FBMed:</p> <p>An error was identified in the CADTH report <i>Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update</i> published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH’s network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007)² was incorrectly entered as –0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.</p>
<p>CADTH 2010</p> <p>[7]</p> <p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</p> <p>Optimal Therapy Report; Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis</p>	<p><i>Objective:</i> To conduct a systematic review of the clinical evidence pertaining to second-line antidiabetes drugs for patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy.</p> <p><i>Methods:</i> Active and placebo-controlled randomized controlled trials (RCTs) of antihyperglycemic agents used in patients with type 2 diabetes inadequately controlled or intolerant to metformin monotherapy were identified through electronic databases, grey literature, reference lists, conference abstracts, and stakeholder consultation. Outcomes of interest included glycosylated hemoglobin (A1C), hypoglycemia, long-term complications of diabetes, mortality, quality of life, and serious adverse effects. Mixed treatment comparison (MTC) and pairwise meta-analyses were conducted to pool trial results, when appropriate. Numerous sensitivity analyses were performed to examine robustness of meta-analytic results.</p> <p><i>Clinical:</i> Evidence for eight classes of second-line antidiabetes therapies in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy was identified. The methodological quality of the evidence was generally low. All agents achieved statistically significant reductions in A1C, and there were no statistically significant differences between drug classes. Events of severe hypoglycemia were very rare for all agents; however, the insulins and insulin secretagogues were associated with a higher risk for overall hypoglycemia than the other agents. A modest increase in body weight was observed with most second-line therapies, the exceptions being dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues. There was little evidence regarding the effect of second-line antidiabetes drugs on the long-term complications of diabetes or mortality.</p> <p><i>Conclusion:</i> Sulfonylureas are equally efficacious as other agents when used as second-line treatment after inadequate control with metformin monotherapy</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 01.06.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(diabetes mellitus type 2) or (type 2 diabet*) or (diabetes mellitus type II) or (type II diabet*) or DMT2:ti (Word variations have been searched)
#3	(diabetes mellitus type 2) or (type 2 diabet*) or (diabetes mellitus type II) or (type II diabet*) or DMT2:ab (Word variations have been searched)
#4	diabet* and mellitus* and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti (Word variations have been searched)
#5	diabet* and mellitus* and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ab (Word variations have been searched)
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#8	metformin:ti (Word variations have been searched)
#9	metformin:ab (Word variations have been searched)
#10	#7 or #8 or #9
#11	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#12	(Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4) or (Dipeptidyl Peptidase 4) or (Dipeptidyl-Peptidase IV) or (Dipeptidyl Peptidase IV):ti (Word variations have been searched)
#13	(Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4) or (Dipeptidyl Peptidase 4) or (Dipeptidyl-Peptidase IV) or (Dipeptidyl Peptidase IV):ab (Word variations have been searched)
#14	(gliptin*) or (DPP*):ti (Word variations have been searched)
#15	(gliptin*) or (DPP*):ab (Word variations have been searched)
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15
#17	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#18	sulfonylurea:ti (Word variations have been searched)
#19	sulfonylurea:ab (Word variations have been searched)
#20	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees
#21	#17 or #18 or #19
#22	insulin or hyperglycemia or hyperglycemic:ti (Word variations have been searched)
#23	insulin or hyperglycemia or hyperglycemic:ab (Word variations have been searched)
#24	#20 or #22 or #23
#25	"sglt*2" or "sglt2" or "sodium glucose cotransporter2" or "sodium glucose co*transporter*2":ti (Word variations have been searched)
#26	"sglt*2" or "sglt2" or "sodium glucose cotransporter2" or "sodium glucose

	co*transporter*2":ab (Word variations have been searched)
#27	#26 or #25
#28	#27 or #24 or #21 or #16 or #10
#29	#28 and #6
#30	#29 Publication Year from 2010 to 2015

Recherche nach Systematischen Reviews und HTA in MEDLINE (PubMed) am 01.06.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
#2	Search ((((((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] OR DMT2[Title/Abstract]))))))))
#3	Search ((#1) OR #2)
#4	Search ((Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract])
#5	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms] OR alpha-Glucosidases[MeSH Terms])
#6	Search ((((((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]))))))
#7	Search ((#6) OR #5)
#8	Search ((Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract])
#9	Search (Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms])
#10	Search (((insulin*[Title/Abstract] OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract])
#11	Search ((#10) OR #9)
#12	Search (("sglt*2"[Title/Abstract] OR "sglt2"[Title/Abstract])
#13	Search (("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract] OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract])
#14	Search (((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract]) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract]))
#15	Search ((#12) OR #13) OR #14)
#16	Search (((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15)
#17	Search ((#3) AND #16)
#18	Search ((#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
#19	Search ((#17) AND ((((((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 analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[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])))
#20	Search ((#18) OR #19)
#21	Search ((#18) OR #19) Filters: published in the last 5 years
#22	Search (#21 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) Filters: published in the last 5 years

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.06.2015

Suchfrage	Suchfrage
#1	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
#2	Search ((((((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 Typell[Title/Abstract] OR Type*II[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract]
#3	Search ((#1) OR #2)
#4	Search ((Metformin[MeSH Terms] OR Metformin[Title/Abstract])
#5	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms] OR alpha-Glucosidases[MeSH Terms])
#6	Search ((((((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]
#7	Search ((#6) OR #5)
#8	Search ((Sulfonylurea[MeSH Terms] OR Sulfonylurea*[Title/Abstract])
#9	Search (Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms])
#10	Search (((insulin*[Title/Abstract] OR hyperglycemia*[Title/Abstract] OR hyperglycemic*[Title/Abstract])
#11	Search ((#10) OR #9)
#12	Search ((“sglt*2”[Title/Abstract] OR “sglt2”[Title/Abstract])
#13	Search ((“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract] OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract])
#14	Search (((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract]) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract]))
#15	Search ((#12) OR #13) OR #14)
#16	Search (((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15)
#17	Search ((#3) AND #16)
#18	Search ((#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])) Filters: published in the last 5 years

Literatur

1. **Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, Gonzalez-Canudas J.** Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015; 69 (3): 292-304.
2. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 7 (Suppl 1): 14-80.
3. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care* 2015; 38 (Supplement 1): S1-S93.
4. **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.
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 [Internet]. Rockville,MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Report No.: 11-EHC038-EF).
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).** Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa (CAN): CADTH, 2010
8. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update. Ottawa (CAN): CADTH,2014. http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf, Zugriff am 01.06.2015.
9. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum. Ottawa (CAN): CADTH, 2014 <http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf>, Zugriff am 02.06.2015.
10. **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. Ottawa (CAN): CADTH, 2010 http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 16.06.2015.
11. **Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N.** Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2 (5): e001007.
12. **Craddy P, Palin HJ, Johnson KI.** Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther* 2014; 5 (1): 1-41.

13. **Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY.** Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (11): 1487-94.
14. **Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 384 (9961): 2228-34.
15. **Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D.** Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; 4 (6): e005442.
16. **Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Giugliano D.** Insulin analogs and glycosylated hemoglobin target of less than 7% in type 2 diabetes: a systematic review of randomized trials. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9 (3): 167-76.
17. **Gamble JM, Clarke A, Myers KJ, Agnew MD, Hatch K, Snow MM, Davis EM.** Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (7): 649-58.
18. **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): G-BA, 2005
19. **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 (Beschluss wurde durch das BMG beanstandet). Berlin (Ger): G-BA, 2010 (Beschluss wurde durch das BMG beanstandet): <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 16.06.2015.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vom 15. Mai 2008. Berlin: G-BA, 2008
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): G-BA, 2008 <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>, Zugriff am 17.06.2015.
22. **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, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/>, Zugriff am 17.06.2015.
23. **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 - Dapagliflozin/ Metformin vom 07.08.2014. Berlin (Ger): G-BA, 2014

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf, Zugriff am 16.06.2015.

24. **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 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/>, Zugriff am 17.06.2015.
25. **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 - Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/>, Zugriff am 16.06.2015.
26. **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 - Vildagliptin vom 21. Mai 2015. Berlin (Ger): G-BA, 2015
27. **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 - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/>, Zugriff am 16.06.2015.
28. **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 - Canagliflozin vom 04.09.2014. Berlin (Ger): G-BA, 2014
29. **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 – Dapagliflozin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>, Zugriff am 16.06.2015.
30. **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 - Sitagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/>, Zugriff am 16.06.2015.
31. **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 - Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/>, Zugriff am 17.06.2015.
32. **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 - Saxagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/>, Zugriff am 17.06.2015.

33. **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): G-BA, 2008 <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/654/>, Zugriff am 16.06.2015.
34. **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): G-BA, 2010 <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 17.06.2015.
35. **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): G-BA, 2008 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
36. **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): G-BA, 2008 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2523/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_TrG.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
37. **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): G-BA, 2010 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
38. **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): G-BA, 2010 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
39. **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): G-BA, 2012 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
40. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Berlin (Ger): G-BA, 2013; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1705/>, Zugriff am 17.06.2015.
41. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet). Vom 4. Dezember 2014. Veröffentlichungsdatum: 30. April 2015. Berlin (Ger): G-BA, 2014;

42. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Veröffentlichungsdatum: 28. April 2015. Berlin (Ger): G-BA, 2014;
43. **Gerrald KR, Van SE, Wines RC, Runge T, Jonas DE.** Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (6): 481-92.
44. **Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K.** Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011; 34 (2): 510-7.
45. **Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K.** Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *J Diabetes Complications* 2011; 25 (4): 275-81.
46. **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; 14 (12): 1061-72.
47. **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; (334): e1771.
48. **Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrom LH, Almdal T.** Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2 (3): E162-E175.
49. **Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T.** Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (4): CD009008.
50. **Hou L, Zhao T, Liu Y, Zhang Y.** Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015; 9 (4): 1528-36.
51. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2005; https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
52. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2007; https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
53. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A Vers.

- 1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2008; https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
54. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05C. Version 1.0. Stand: 06.04.2009. Köln (Ger): IQWiG, 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 18.06.2015.
55. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. (Auftrag A05-03) Version 1.1. Stand: 26.02.2009. Köln (Ger): IQWiG, 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 18.06.2015.
56. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2011; https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 17.06.2015.
57. **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): IQWiG, 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
58. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag V09-04 Version 1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2011;
59. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (A12-11 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2012; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 17.06.2015.
60. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-16 Saxagliptin-Metformin (A13-14). Köln (Ger): IQWiG, 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 161). https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_14_addendum_zum_auftrag_a12_16_saxagliptin_metformin.3642.html, Zugriff am 17.06.2015.
61. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-18 Dapagliflozin (A13-18). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 17.06.2015.
62. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-03 Sitagliptin/Metformin (A13-29). Köln (Ger): IQWiG,

- 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_29_addendum_zum_auftrag_a13_03_sitagliptin/metformin.3742.html, Zugriff am 17.06.2015.
63. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): IQWiG, 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 17.06.2015.
64. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): IQWiG, 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 17.06.2015.
65. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 17.06.2015.
66. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-32 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_32_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3754.html, Zugriff am 17.06.2015.
67. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 17.06.2015.
68. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 17.06.2015.
69. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html, Zugriff am 17.06.2015.
70. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 17.06.2015.

[aglipitin nutzenbewertung gemass 35a sgb v dossierbewertung.3649.html](#), Zugriff am 17.06.2015.

71. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_03_sit_aglipitin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html, Zugriff am 17.06.2015.
72. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_16_vil_dagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html, Zugriff am 17.06.2015.
73. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13_17_vil_dagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html, Zugriff am 17.06.2015.
74. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-12). Köln (Ger): IQWiG, 2014; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
75. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-07). Köln (Ger): IQWiG, 2014; https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
76. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-13). Köln (Ger): IQWiG, 2014; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 17.06.2015.
77. **Kaercher KC, Zinman B, Retnakaran R.** Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2013; 1 (1): 28-34.
78. **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.
79. **Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N.** Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2014; 9 (2): e82880.
80. **Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A.** Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (10): 984-93.

81. **Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0125879.
82. **Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E.** A meta-analysis of the hypoglycemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2014; 16 (9): 833-40.
83. **Monami M, Genovese S, Mannucci E.** Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 (10): 938-53.
84. **Monami M, Nardini C, Mannucci E.** Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (5): 457-66.
85. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. Stand: Juli 2014. London (UK): NICE, 2009.
86. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, 1. Auflage Version 4 August 2013 Zuletzt geändert: November 2014. Berlin (Ger): AWMF, 2014 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-001g.html>, Zugriff am 01.06.2015.
87. **Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M.** A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6 73.
88. **Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH.** Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012; 110 (6): 826-33.
89. **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.
90. **Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN.** Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (5): 410-7.
91. **Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanakul W.** Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *ISRN Endocrinol* 2012; 2012 798146.
92. **Price HI, Agnew MD, Gamble JM.** Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open* 2015; 5 (3): e006341.
93. **Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 156 (3): 218-31.

94. **Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Niesyczynski G, Lis J, Syta A, Malecki MT.** Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2015; [Epub ahead of print]
95. **Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Malecki P, Hak L, Malecki MT.** A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus--a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014; 68 (3): 304-13.
96. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh (UK): SIGN, 2010
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 01.06.2015.
97. **Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR.** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2010; 10 20.
98. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A.** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (10): CD006423.
99. **Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR.** Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (1): 43-51.
100. **Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH.** Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (7): CD006383.
101. **Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, Blondal E, Soobiah C, Yu CH, Hutton B, Hemmelgarn BR, Moher D, Majumdar SR, Straus SE.** Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4 (12): e005752.
102. **Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159 (4): 262-74.
103. **Wang T, Gou Z, Wang F, Ma M, Zhai SD.** Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies. *PLoS One* 2014; 9 (8): e103798.
104. **Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, Jaros P, Mierzejewska B, Skarzynska-Duk J, Malecki MT, Rys P.** Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125 (3): 141-51.
105. **Wu D, Li L, Liu C.** Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (1): 30-7.

106. **Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL.** Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (10): 1149-58.
107. **Yin J, Deng H, Qin S, Tang W, Zeng L, Zhou B.** Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105 (3): e10-5.
108. **Zhang F, Xiang H, Fan Y, Ganchuluun TA, Kong W, Ouyang Q, Sun J, Cao B, Jiang H, Nie S.** The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2013; 44 (3): 648-58.
109. **Zhang Q, Dou J, Lu J.** Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105 (3): 313-21.
110. **Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W.** Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulphonylureas----A meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 30 (3): 241-56.
111. **Zhu H, Zhu S, Zhang X, Guo Y, Shi Y, Chen Z, Leung SW.** Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5 (1): 70.
112. **Zhuang YG, Peng H, Huang F.** A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (19): 2566-70.