

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Saxagliptin (Onglyza[®] 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und
AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand 06.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	40
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	43
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	46
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
C01+L02	Meta-Analyse der Studien <u>D1680C00001</u> und <u>D1680L00002</u>
C1	Teilpopulation mit der Kombinationsbehandlung aus Insulin+Saxagliptin mit oder ohne Metformin
C2	Teilpopulation mit der Kombinationsbehandlung aus Insulin+Metformin+Saxagliptin (Teilmenge von C1)
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DPP-4i	DPP-4-Inhibitoren
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EUDRACT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Met	Metformin
Met+Saxa	Kombinationsbehandlung Metformin+Saxagliptin
Mio	Millionen
MWD	Mittelwertdifferenz
NW	Nebenwirkungen
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

pU	pharmazeutisches Unternehmen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus
Saxa	Saxagliptin
SGB	Sozialgesetzbuch
SU	Sulfonylharnstoff(e)
T2D	Typ-2-Diabetes mellitus
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (unabhängige akademische Studiengruppe)
VT	Vergleichstherapie
W	Wochen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Arnulfstr. 29 80636 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


Name:	Dr. Claus Runge
Position:	Vice President Corporate Affairs
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3933
Fax:	04103 70 87 3933
E-Mail:	<u>Claus.Runge@astrazeneca.com</u>
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Anschrift:	Bristol-Myers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Saxagliptin
Markenname:	Onglyza [®]
ATC-Code:	A10BH03

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Saxagliptin (Saxa) ist ein hochpotenter, selektiver, reversibler, kompetitiver, oral verfügbarer Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor (DPP-4i). Diese Inhibition führt nach oraler Glukoseaufnahme zu einem Anstieg der Konzentration der aktiven Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide, zu einer Abnahme der Glucagonkonzentration und zu einer erhöhten Sensitivität der glukoseabhängigen Betazellen, die zu höherer Insulin- und C-Peptid-Konzentration führt. Saxa verbessert die Blutzuckerkontrolle, indem es die Nüchternglukose sowie Glukosekonzentration nach Mahlzeiten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) senkt. Die Behandlung mit Saxa allein oder in Kombination mit Metformin (Met) ist mit einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko verbunden und führt nicht zu einer Gewichtserhöhung.

Saxa ist einer von vier aktuell in Deutschland zugelassenen DPP-4i. DPP-4i unterscheiden sich grundsätzlich von anderen zur Behandlung des T2D zur Verfügung stehenden Therapien: α -Glukosidasehemmer (vermindern die intestinale Glukoseresorption, sehr häufig gastrointestinale Nebenwirkungen), Glitazone (steigern die Insulinsensitivität, Risiko von Herzinsuffizienz und Frakturen), GLP-1-Agonisten (Injektion, Inkretinmimetika), Met (hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität, Limitation bei Niereninsuffizienz), Sulfonylharnstoffe (SU) / SU-Analoga (Glinide) (glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion) sowie Insulin (Injektion, Insulinersatz); die beiden zuletzt genannten bergen das Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Add-on-Kombinationstherapie</u> Onglyza [®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:		
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009	A
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	01. Oktober 2009	B
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009	nicht zutreffend*
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	22. November 2011	C
<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. 	18.02.2013	D
a: Angabe „A“ bis „Z“. * Dieses Anwendungsgebiet wird im Dossier nicht dargestellt, da Glitazone nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der GKV verordnungsfähig sind. Eine Dossievorlage ist gemäß G-BA Beratungsgespräch für diese Kombination nicht erforderlich.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff*
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Humaninsulin+Sulfonylharnstoff, ggf. nur Humaninsulin*
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin mit oder ohne Metformin	Humaninsulin+Metformin*
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Humaninsulin+Metformin*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Zusätzlich wurde im Einklang mit der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-027 vom 13.08.2012 für diejenigen Patienten, für welche die zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet (oder schon Bestandteil der Therapie) und für die Insulin aber noch nicht angezeigt ist (oder eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll), ein Vergleich mit einer alternativen oralen Vergleichstherapie (andere

DPP-4-Inhibitoren) durchgeführt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch (2012-B-027) vom 13.08.2012 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Met+SU (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet A fest.

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca (BMS/AZ) folgt dem Vorschlag des G-BA zur zVT, obwohl die vorgegebene zVT Einschränkungen unterliegt. Die Kombination Met+Glibenclamid wird wegen des unklaren Sicherheitsrisikos bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kritisch diskutiert.

In Kodierung A und B wird Glipizid, ein SU, dessen Zulassung in Deutschland laut Arzneimittelinformationssystem (AMIS)-Datenbank im Jahr 2007 erloschen ist, mitberücksichtigt. Dies wird wie folgt begründet:

- Glipizid ist ein weltweit, auch in der EU und den USA, zur Therapie des T2D zugelassener und eingesetzter SU.
- Die Zulassung von Glipizid in Deutschland ist am 10.10.2007 automatisch erloschen, da das vertreibende pharmazeutische Unternehmen keine Verlängerung beantragt hat.
- Met+Glipizid wurde in der großen multizentrischen, internationalen, randomisierten kontrollierten Studie (RCT) D1680C00001 mit Met+Saxa direkt verglichen. Gemäß § 5 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind für die erstmalige Bewertung eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Der Vergleich mit Glipizid wurde bei der Studienplanung mit der European Medicines Agency (EMA) abgestimmt und die Studie wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bewilligt. Die Studie startete im Juni 2007 (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials [EUDRACT] Nummer 2007-003998-55 vom 11.07.2007), zu einem Zeitpunkt zu dem eine gültige Zulassung von Glipizid auch in Deutschland vorlag.
- Glimepirid wurde mit Beschluss des G-BA vom 15.11.2005 in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, zusammen mit Glipizid sowie weiteren Wirkstoffen der Substanzklasse der SU eingruppiert (Bundesanzeiger 2006). Dieser Beschluss ist aktuell in Kraft. Damit hat der G-BA für Glipizid und Glimepirid eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit festgestellt. Der G-BA erläutert in seiner Presseinformation vom 16.11.2005 weitergehend, dass mit den Beschlüssen vom 15.11.2005 patentgeschützte Arzneimittel in bereits existierende Festbetragsgruppen eingeordnet worden seien, die keine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer NW, mit sich brächten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Im Modul 3 A wird mittels einer systematischen Literaturrecherche belegt, dass Glibenclamid und Glipizid hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar sind.
- Die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und besseres Sicherheitsprofil von Saxa sowohl im Vergleich zu Glipizid als auch zu Glimepirid.
- Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4 bzgl. eines Therapiehinweises zu Sitagliptin (vom 10.04.2008) die Vergleichbarkeit von Glipizid und Glibenclamid konstatiert (Zitat, S. 24: „Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid mit dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist...“).

Die Darstellung der klinischen Evidenz beinhaltet auch den Vergleich mit Glipizid, während für die Kostenkalkulation nur Glibenclamid und Glimepirid herangezogen werden.

In der Kombination mit SU (Kodierung B) sieht der G-BA eine Kombination aus SU und Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie an. BMS/AZ stellt die Evidenz gegenüber der zVT dar, sieht aber den Beginn einer Behandlung mit Insulin als Therapieescalation der letzten Stufe an, welche gemäß aktueller Therapieleitlinien erst nach der Ausschöpfung oraler Therapiemöglichkeiten indiziert ist. Da DPP-4-Inhibitoren eine weitere Therapieoption bieten, mit welcher eine effektive Blutzuckersenkung erreicht werden kann, wären DPP-4i bei Patienten ohne Kontraindikation noch vor belastenden Insulinspritzen einzusetzen.

Im Beratungsgespräch zu Onglyza am 13.08.2012 antwortete der G-BA auf eine entsprechende Anfrage von BMS/AZ, dass in der Kombinationstherapie Saxa+Insulin mit oder ohne Met die zVT Humaninsulin+Met ist. Der Vergleich in der Kodierung C wird deshalb mit Humaninsulin+Met durchgeführt.

In der Dreifachkombination mit Met+SU (Kodierung D) sieht der G-BA eine Kombination aus Met und Humaninsulin als zweckmäßig an. BMS/AZ hat mittels einer systematischen Literaturrecherche festgestellt, dass es keine adäquate Evidenz für eine Umstellung von Met+SU auf Met+Insulin gibt und hat deswegen in Anlehnung an die G-BA Empfehlung zum Anwendungsgebiet B die Evidenzsuche ausgeweitet auf Met+Insulin (inkl. Insulinanloga) bzw. Insulinmonotherapie. BMS/AZ stellt die Evidenz gegenüber der zVT dar, sieht aber den Beginn einer Behandlung mit Insulin als Therapieescalation der letzten Stufe an, welche gemäß aktueller Therapieleitlinien erst nach der Ausschöpfung oraler Therapiemöglichkeiten indiziert ist. Da DPP-4i eine weitere Therapieoption bieten, mit welcher eine effektive Blutzuckersenkung erreicht werden kann, wären DPP-4i bei Patienten ohne Kontraindikation noch vor belastenden Insulinspritzen einzusetzen.

Für Patienten, für die die Behandlung mit der zVT nicht infrage kommt oder für die eine Behandlung mit Insulin noch nicht angezeigt ist bzw. eine weitere Steigerung der Insulindosis vermieden werden soll, ist ein Vergleich mit der zVT weder sinnvoll noch möglich. Vor dem Hintergrund verschiedener verfügbarer Alternativen wurde daher in allen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten zusätzlich die Kombinationsbehandlung mit anderen DPP-4i als alternative Vergleichstherapie dargestellt. DPP-4i weisen eine zuverlässige antihyperglykämische Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gewichtsneutralität und guter Verträglichkeit auf; sie sind somit zweckmäßig und werden auch in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) als Behandlungsoption empfohlen. Der G-BA selbst sieht in seinem im Dezember 2010 zur Anhörung gestellten Entwurf eines Therapiehinweises zu den Gliptinen einen therapielevanten Vorteil der DPP-4i gegenüber SU hinsichtlich geringerer Hypoglykämieraten. Zudem haben sich DPP-4i mittlerweile nachhaltig in der Versorgungspraxis bewährt, denn sie stellen die am häufigsten verordnete Alternative zur vom G-BA festgelegten zVT dar und unterliegen keinerlei regelhaften Verordnungseinschränkungen (wie etwa Glitazone und Glinide).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anmerkung: zur Operationalisierung des Endpunkts „Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ siehe 4.2.5.2 Module 4A-C.

Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie mit Metformin

Die Nutzenbewertung basiert auf der Meta-Analyse von 2 RCT (C01+L02) zur Woche 52: D1680C00001 (Met+Saxa 5 mg vs. Met+Glipizid) bei Patienten ≥ 18 Jahren sowie D1680L00002 (Met+Saxa 5 mg vs. Met+Glimepirid) bei Patienten ≥ 65 Jahren. Die Ergebnisse zur Woche 104 basieren nur auf der Studie D1680C00001. Zur Beurteilung des kardiovaskulären Sicherheitsprofils wurden eine Meta-Analyse der Saxa- mit 2 Meta-Analysen der SU-Studien indirekt verglichen.

Zur Darstellung der Evidenz vs. der alternativen VT (andere DPP-4i) wurden die Daten einer aktiv kontrollierten Studie (D1680C00002; Met+Saxa 5 mg versus Met+Sitagliptin) sowie indirekte Vergleiche zweier placebokontrollierter Met+Saxa 5 mg-Studien versus 9 placebokontrollierter Met+andere DPP-4i-Studien dargestellt.

Vergleich versus zVT

Blutzuckersenkung (HbA1c): Gemessen an der mittleren Differenz der Änderung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) von Studienbeginn bis Woche 52/104 war die Behandlung mit Met+Saxa dem Effekt einer Behandlung mit Met+SU nicht unterlegen:

- 52 Wochen: MWD [95%-KI] 0,15% [0,04;0,26] – Meta-Analyse (C01+L02)

Patienten ≥ 75 Jahre erfuhren unter Met+SU eine stärkere mittlere Senkung des HbA1c (MWD [95%-KI]: 0,35% [0,19;0,51]) als Patienten < 75 Jahre (MWD [95%-KI]: 0,09% [0,01;0,17]). Met+Saxa senkte das HbA1c altersunabhängig.

- 104 Wochen: MWD [95%-KI] 0,00% [-0,11;0,11] – Studie D1680C00001 (Ergebnisse für Gesamtstudienpopulation, da zu wenige Patienten ≥ 75 Jahre)

Hypoglykämien: Die Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie war unter Met+Saxa nach 52/104 Wochen statistisch signifikant niedriger als unter Met+SU:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patientenberichte Hypoglykämien:
 - 52 Wochen: ARR 31,3%; OR [95%-KI] 0,08 [0,04;0,17] – Meta-Analyse (C01+L02)
 - 104 Wochen: ARR 34,9%; OR [95%-KI] 0,06 [0,03;0,10] – Studie D1680C0001
- Bestätigte Hypoglykämien:
 - 52 Wochen: ARR 10,9%; OR [95%-KI] 0,04 [0,01;0,12] – Meta-Analyse (C01+L02)
 - 104 Wochen: ARR 10,0%; OR [95%-KI] 0,01 [0,00;0,17] – Studie D1680C0001

Bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ergibt sich damit für Patienten <75 Jahre hinsichtlich der Hypoglykämierate ein Vorteil für Met+Saxa gegenüber Met+SU.

Dies wird dadurch bestätigt, dass in der Meta-Analyse signifikant mehr Patienten mit Met+Saxa einen HbA1c-Wert <7% ohne Auftreten einer Hypoglykämie erreichten (52 Wochen: OR [95%-KI]: 1,60 [1,23;2,08]).

Gewicht: Die Patienten wogen nach 52/104 Wochen in der Met+Saxa-Gruppe statistisch signifikant weniger als in der Met+SU-Gruppe:

- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -2,13 kg [-2,79;-1,46] – Meta-Analyse (C01+L02)
- 104 Wochen: MWD [95%-KI] -2,5 kg [-3,02;-1,90] – Studie D1680C0001

Sicherheit: Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardialer Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In einer weiteren Analyse wurden den Daten zum Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte unter Saxa-Behandlung aus der Meta-Analyse von Frederich et al. die Daten der SU-Behandlung aus zwei systematischen Reviews gegenübergestellt. Für die Endpunkte „Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“ konnte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. In Bezug auf kardiovaskulären Tod und Gesamtmortalität konnten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Saxa beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77] bzw. 0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass unter der Saxa-Behandlung weniger Patienten verstarben als unter der Behandlung mit SU. Da in den Studien nicht ausschließlich mit der Kombination Met+Saxa, sondern auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika (OAD) behandelt wurde, kann „indikationsübergreifend“ von einem positiven kardiovaskulären Profil von Saxa ausgegangen werden.

Vergleich versus alternative Vergleichstherapie

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Met+Saxa und Met+andere DPP-4i bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Anwendungsgebiet B: Kombination mit Sulfonylharnstoff

Die Nutzenbewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich von SU+Saxa 5 mg (Studie CV181040) mit bis zu 5 Studien zur zVT (SU+Insulin bzw. Insulin) sowie 3 placebokontrollierten Studien zur alternativen Vergleichstherapie SU+andere DPP-4i.

Vergleich versus zVT

Blutzuckersenkung (HbA1c): In Bezug auf die mittlere HbA1c-Änderung nach 50 Wochen war SU+Saxa einer Insulintherapie unterlegen:

50 Wochen: MWD [95%-KI] 1,41% [0,70;2,13].

Hypoglykämien: Die Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie war unter SU+Saxa nach 50 Wochen statistisch signifikant niedriger als unter einer Behandlung mit Insulin:

- Patientenberichtet 50 Wochen: OR [95%-KI] 0,04 [0,00;0,88]

Bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien liegt kein Vorteil für eine der Behandlungsgruppen vor.

Gewicht: Im Vergleich zur zVT SU+Insulin ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Vergleich zur zVT Insulin wogen die Patienten statistisch signifikant weniger unter SU+Saxa:

- 50 Wochen: MWD [95%-KI]: -4,18 kg [-6,29;-2,07]

Sicherheit: Die identifizierten Studien zur zVT berichteten keine Daten zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardialer Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse; ein indirekter Vergleich zu diesen Endpunkten war nicht durchführbar.

Vergleich versus alternative Vergleichstherapie

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen SU+Saxa und SU+andere DPP-4i bezüglich der gemeinsamen Bewertung der Blutzuckersenkung und der Anzahl der Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Ein für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich vs. SU+Sitagliptin resultierender statistisch signifikanter Vorteil von SU+Saxa ist möglicherweise bedingt durch die unterschiedliche Operationalisierung des Endpunkts in der SU+Sitagliptin Studie und der Studie CV181040.

Anwendungsgebiet C: Kombination mit Insulin

Die Nutzenbewertung basiert auf der RCT CV181057, in die erwachsene T2D Patienten eingeschlossen wurden, deren Blutzuckerwert mit mindestens 30 IE Insulin täglich (allein oder in Kombination mit Met) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse zweier Teilpopulationen im Vergleich zur zVT Insulin+Met betrachtet:

- C1 Kombinationsbehandlung aus Insulin mit oder ohne Met+Saxa 5 mg
- C2 Kombinationsbehandlung aus Insulin mit Met+Saxa 5 mg (Teilmenge von C1)

Insulin und Met waren Begleittherapie. In der Studie war nach den ersten 24 Wochen eine individuelle Insulindosisanpassung erlaubt. Um den Einfluss von Insulin zu erfassen, wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens Analysen inklusive einer Insulindosiserhöhung betrachtet.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse für Insulin+OAD+Saxa 2,5 mg versus Insulin+OAD+Placebo bei niereninsuffizienten T2D-Patienten aus der RCT D1680C00007 dargestellt.

Darüber hinaus wurde Insulin±Met+Saxa 5 mg (Studie CV181057) indirekt mit 2 Studien mit der alternativen Vergleichstherapie (Insulin±Met+andere DPP-4i) verglichen.

Vergleich versus zVT

Blutzuckersenkung/HbA1c: Die Differenzen der mittleren HbA1c-Senkung relativ zum Ausgangswert unterschieden sich statistisch signifikant zugunsten von Saxa:

C1

- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -0,33% [-0,53;-0,13]
- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -0,29% [-0,53;-0,06]

C2

- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -0,37% [-0,57;-0,16]
- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -0,35% [-0,59;-0,11]

Niereninsuffiziente Patienten

- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -0,79% [-1,26;-0,32]

Hypoglykämien: Es gab weder für C1 noch für C2 einen statistisch signifikanten Unterschied für den Anteil an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zwischen den Behandlungsgruppen zur Woche 24 bzw. 52. Auch in der Studie D1680C00007 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Vorteil vor.

Gewicht: Weder nach 24 noch nach 52 Wochen gab es in einer Teilpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Behandlungsgruppen blieb das Ausgangsgewicht relativ konstant. Auch in der Studie D1680C00007 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Insulin: Die zur Blutzuckereinstellung benötigte tägliche Insulindosis der mit Insulin+Met+Placebo behandelten Patienten war zum Zeitpunkt 24 Wochen statistisch signifikant höher im Vergleich zu mit Insulin±Met+Saxa behandelten Patienten.

C1

- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -3,9 IE/Tag [-6,5; -1,3]
- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -2,09 IE/Tag [-5,62; 1,44]

C2

- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -4,0 IE/Tag [-7,0; -1,1]
- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -2,45 IE/Tag [-6,35; 1,44]

Niereninsuffiziente Patienten

- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -4,04 IE/Tag [-12,76; 4,69]

Sicherheit: Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardialer Ereignisse und von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Gleiches gilt für die Studie D1680C00007.

Vergleich versus alternative VT

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin±Met+Saxa und Insulin±Met+andere DPP-4i bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unerwünschter Ereignisse. Der sich beim indirekten Vergleich vs. SU+Sitagliptin ergebende statistisch signifikante Vorteil von SU+Saxa ist wahrscheinlich bedingt durch eine unterschiedliche Operationalisierung des Endpunkts in der SU+Sitagliptin Studie bzw. der Studie CV181040.

Anwendungsgebiet D: Kombination mit Metformin+Sulfonylharnstoff

Die Nutzenbewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich von Met+SU+Saxa 5 mg (Studie D1680L00006) mit bis zu 3 Studien zur zVT (Met+Insulin bzw. Insulin) sowie 2 placebokontrollierten Studien zur alternativen Vergleichstherapie Met+SU+andere DPP-4i .

Vergleich versus zVT

Blutzuckersenkung (HbA1c): Die Differenz der mittleren HbA1c-Änderung von Studienbeginn bis Woche 24 war statistisch signifikant und klinisch relevant zum Vorteil von Met+SU+Saxa im Vergleich zu Met+Insulin bzw. Insulin:

- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -0,58% [-0,77;-0,38] – Vergleich mit Met+Insulin
- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -0,76% [-1,13;-0,39] – Vergleich mit Insulin

Hypoglykämien: Für die Endpunkte patientenberichtete bzw. bestätigte Hypoglykämien wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Met+Insulin bzw. Insulin gefunden.

Gewicht: Im Vergleich zur zVT Met+Insulin ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede:

Mit Met+SU+Saxa behandelte Patienten wogen statistisch signifikant weniger als mit der zVT Insulin behandelte Patienten:

- 24 Wochen: MWD [95%-KI]: -2,29 kg [-4,32;-0,26]

Sicherheit: Für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich weder beim Vergleich mit Met+Insulin noch mit Insulin statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Vergleich versus alternative Vergleichstherapie

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Met+SU+Saxa und Met+SU+andere DPP-4i bezüglich der gemeinsamen Bewertung der Blutzuckersenkung und der Anzahl der Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Der aus dem indirekten Vergleich vs. Met+SU+andere DPP4i resultierende statistisch signifikante Vorteil für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Met+SU+Saxa ist möglicherweise bedingt durch die unterschiedliche Operationalisierung des Endpunkts in den Met+SU+andere DPP4i Studien und der Studie D1680L00006.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Metformin+Saxagliptin	Ja*
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Ja*
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Insulin mit oder ohne Metformin	Ja*
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Ja*
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. * Für Patienten-Untergruppen, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, bzw. eine Insulindosiserhöhung vermieden werden soll, ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht. Für diese Patientengruppen wurde in den jeweiligen Kodierungen ein Vergleich gegen die alternative Vergleichstherapie (andere DPP-4i) durchgeführt.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und

kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Grundlagen zur Bewertung des Zusatznutzens

Im Folgenden werden die in den Zulassungsstudien gewählten Endpunkte näher charakterisiert und ihre Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird zusammenfassend begründet. Gemäß relevanter aktueller Therapieleitlinien (z. B. der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ], der European Association for the Study of Diabetes/American Diabetes Association) ist die individuelle Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr ein wichtiges Therapieziel einer antiglykämischen Behandlung. Die Blutzuckersenkung ist jedoch nicht das alleinige Therapieziel, denn T2D ist eine multifaktorielle Erkrankung. Zusätzlich sind gemäß den Leitlinien die Einstellung des Fettstoffwechsels, des Gewichts und des Blutdrucks wichtig. Während erhöhte HbA1c-Werte mit den Langzeitschäden mikrovaskulärer Ursache korrelieren, ist das makrovaskuläre Risiko multifaktoriell bedingt. Dabei wirken die einzelnen Risikofaktoren additiv auf den Verlauf, und makro- und mikrovaskuläre Schäden verstärken sich wechselseitig.

a. Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr:

Bei vielfältigen Konstellationen können die Patienten einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko ausgesetzt sein (z. B. zahlreiche Medikamente, Begleiterkrankungen, höheres Alter, unregelmäßige Lebensweise). Mehrere große Studien, wie insbesondere Veterans Affairs Diabetes Trial und Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, haben gezeigt, dass häufige Hypoglykämien v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten schwerwiegender hypoglykämischer Episoden darstellen, die auch zum Tod führen können. Durch Bewusstseinsstörungen können Hypoglykämien zu Unfällen und damit zu schwerwiegenden Folgen für den Patienten selbst und auch für Dritte führen. Es ist somit eine Patientenrelevanz durch den Einfluss auf die krankheitsbedingte Morbidität (weniger zu erwartende mikrovaskuläre Langzeitschäden im Vergleich zu Placebo infolge HbA1c Reduktion) unter bedeutsamer Vermeidung von Nebenwirkungen und deren Folgen (kardiovaskuläre Episoden, Unfälle und Invalidität, Verlust von Lebensqualität infolge von Hypoglykämien) gegeben.

b. Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme:

Fettleibigkeit erhöht genauso wie Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie die Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines T2D beiträgt. Dies hat eine zusätzliche Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zur Folge. Aus diesen Gründen ist eine Gewichtsreduktion ein wichtiges Therapieziel.

Eine therapiebedingte Gewichtszunahme, wie insbesondere unter SU und Insulin zu beobachten, steht der Erreichung dieses Therapieziels entgegen, weil sie die Patienten in

ihrem Bemühen, ihre Lebensweise nachhaltig umzustellen, demotiviert. Es ist somit auch eine direkte Patientenrelevanz, durch Vermeidung einer dem langfristigen Behandlungserfolg entgegen stehenden Gewichtszunahme, gegeben.

Ausblick

BMS/AZ führt in Kooperation mit der Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Gruppe und dem Hadassah University Medical Center aktuell eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie namens SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) TIMI 53 durch. In die Studie werden 16.500 Patienten mit T2D und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz aufgenommen. Das primäre Wirksamkeitsziel dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add-on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP-1-Agonisten und anderer DPP-4i) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte konfirmatorisch getestet. Das sind ein weiterer kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabilen Angina Pectoris oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die SAVOR Studie wird weitere Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Saxa bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) liefern. Die Ergebnisse der SAVOR Studie werden im Jahr 2013 erwartet.

Hinweis: Im Folgenden werden zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxa im Hinblick auf dessen Wahrscheinlichkeit in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier (V4.0) die Begrifflichkeiten „Beleg“, „Hinweis“ und „Anhaltspunkt“ verwendet. Die Quantifizierung des Zusatznutzen-Ausmaßes erfolgte in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung vom 04.10.2011 vorgeschlagenen Vorgehensweise.

Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin

Der Zusatznutzen von Met+Saxa wurde mittels zwei direkter, randomisierter Vergleichsstudien gegen Met+SU nachgewiesen (Evidenzstufe 1a).

Für die Endpunkte „Gemeinsame Betrachtung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien“, und „Gewichtsveränderung“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- bei gleichwertiger effektiver Blutzuckerkontrolle die Hypoglykämierate unter Met+Saxa bei Patienten <75 Jahre statistisch signifikant geringer ist (OR [95%-KI]: 0,04 [0,01;0,12] nach 52 Wochen). Dieser Effekt ist auch nach 104 Wochen zu beobachten. Die adäquate Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Met+Saxa bei gleichzeitigem Vermeiden einer Hypoglykämie bedeutet gegenüber der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie eine bedeutsame Reduktion von Nebenwirkungen, sodass sich diesbezüglich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

- Met+Saxa nicht mit einer Gewichtszunahme einhergeht wie die bei einer Met+SU-Therapie zu beobachten ist. Nach 52 Wochen wogen die Patienten im Met+Saxa-Arm im Mittel -2,13 kg (95%-KI: [-2,79;-1,46]) weniger. Dieser Effekt ist auch nach 104 Wochen zu beobachten. Dies stellt eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen dar, sodass sich auch mit Blick auf diesen patientenrelevanten Endpunkt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen ergibt.

Um das kardiovaskuläre Risikoprofil von Saxa besser beurteilen zu können, wurde unter „Weitere Unterlagen“ ein indirekter Vergleich einer Saxa-Meta-Analyse mit zwei SU-Meta-Analysen durchgeführt. Da eine der SU-Meta-Analysen auch nicht randomisierte Studien einschloss, ist dieser Vergleich der Evidenzstufe IIa zuzurechnen.

Unter der Behandlung mit Saxa verstarben statistisch signifikant weniger Patienten als unter der Behandlung mit SU (kardiovaskuläre Mortalität: OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77]; Gesamtmortalität: 0,34 [0,14;0,83]). Da Saxa auch in Kombination mit anderen OAD verabreicht wurde, kann „indikationsübergreifend“ von einem positiven kardiovaskulären Profil von Saxa ausgegangen werden.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Met+Saxa gegenüber Met+SU für Patienten <75 Jahre und ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Met+Saxa gegenüber Met+SU für Patienten ≥75 Jahre.

Es gibt Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund nicht tolerierbarer Hypoglykämien und Gewichtszunahme nicht angewendet werden kann. Da mit Met+Saxa genau diese Nebenwirkungen nicht beobachtet werden, können Patienten, für die Met+SU nicht infrage kommt, mit Met+Saxa weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen. Für diese Patientengruppe ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zVT selbst erhöht.

Darüber hinaus hat der adjustierte indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie einen **Hinweis für die Vergleichbarkeit** der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Met+Saxa mit Met+anderen DPP-4i ergeben.

Anwendungsgebiet B: Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin

Insulin hat aufgrund starker Gewichtszunahme und häufiger Hypoglykämien seine Limitationen in der Behandlung des T2D. Darüber hinaus ist eine Therapie mit Humaninsulin mit Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten verbunden (Spritzen, häufige Glukosemessungen, Notwendigkeit Ess-Spritzabstände einzuhalten usw.).

Mit der hier angewandten Methodik konnte ein Zusatznutzen gegenüber der zVT herausgearbeitet werden, der darauf beruht, dass die Patienten unter SU+Saxa statistisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikant weniger wogen (MWD [95%-KI]: -4,18 kg [-6,29;-2,07]). Es ergibt sich gegenüber der zVT eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen und damit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für SU+Saxa.

Zudem gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, auftretenden, nicht tolerierbaren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen nicht angewendet werden kann. Da mit der oralen Gabe von SU+Saxa eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung steht und genau diese Ängste und Nebenwirkungen nicht so ausgeprägt sind, können Patienten, für die Insulin mit oder ohne SU nicht in Frage kommt, mit SU+Saxa weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Darüber hinaus hat der adjustierte indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie einen **Hinweis für die Vergleichbarkeit** der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von SU+Saxa mit SU + anderen DPP-4i ergeben.

Anwendungsgebiet C: Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin mit oder ohne Metformin

Wie bereits beschrieben hat Insulin aufgrund starker Gewichtszunahme und häufiger Hypoglykämien seine Limitationen in der Behandlung des T2D. Die Vorteile der Kombinationstherapie beim T2D sind abhängig vom jeweils verwendeten OAD; sie liegen primär in einer Einsparung der Insulindosis und können auch in der Vermeidung einer Gewichtszunahme und damit des Risikos einer weiter erhöhten Insulinresistenz bestehen. Insbesondere eine Eskalation der Insulindosis sollte so lange wie möglich vermieden werden, da diese einer erfolgreichen Gewichtsabnahme beim T2D im Wege steht.

Der Bedarf für höhere Insulindosierungen, häufigere Applikationen und Blutglukosemessungen hat Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten. Deshalb ist die Insulindosiseinsparung patientenrelevant.

Der Zusatznutzen von Saxa+Met+Insulin versus einer Therapie mit Met+Insulin wurde für die C1 und C2 anhand Teilpopulationen einer RCT (Evidenzstufe 1b) nachgewiesen.

Für den Endpunkt „Reduktion der täglichen Insulindosis“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- Patienten unter Behandlung mit Insulin+Saxa mit oder ohne Met täglich weniger Insulin zur Blutzuckereinstellung benötigen als unter Insulin+Met. Die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome vor und es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen begründet durch die Insulindosiseinsparung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich in einer Situation, in der keine weiteren Therapieoptionen außer einer Insulindosiseskalation zu Verfügung stehen, insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Diese Ergebnisse sollten auch im Hinblick darauf betrachtet werden, dass es sich um Patienten handelt, die unter relativ hohen Insulindosen bei Insulinresistenz und instabiler Stoffwechsellage nicht gut einstellbar sind, was auf eine instabile Stoffwechsellage hindeutet und die Ärzte häufig vor ein therapeutisches Dilemma stellt. Eine Insulindosiserhöhung führt nicht unbedingt zu den gewünschten Therapiezielen, da die Glukosewerte oftmals stark schwanken und schlecht vorhersehbar sind. Dazu birgt die Insulindosiserhöhung die Gefahr von Hypoglykämien und Gewichtszunahme.

Der adjustierte indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie hat einen **Hinweis für die Vergleichbarkeit** der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Insulin±Met+Saxa mit Insulin±Met+andere DPP-4i ergeben.

Anwendungsgebiet D: Kombinationstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin

Mit der hier angewandten Methodik konnte ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Insulin herausgearbeitet werden, der darauf beruht, dass die Patienten unter Met+SU+Saxa statistisch signifikant weniger wogen (MWD [95%-KI]: -2,29 kg [-4,32;-0,26]). Es ergibt sich gegenüber der zVT eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen und damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Dreierkombination Met+SU+Saxa.

Wie schon oben erwähnt gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, auftretenden, nicht tolerierbaren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen nicht angewendet werden kann. Da mit der oralen Gabe von Met+SU+Saxa eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung steht und genau diese Ängste und Nebenwirkungen nicht so ausgeprägt sind, können Patienten, für die Insulin nicht in Frage kommt, mit Met+SU+Saxa weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Darüber hinaus hat der adjustierte indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie einen **Hinweis für die Vergleichbarkeit** der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Met+SU+Saxa mit Met+SU + anderen DPP-4i ergeben.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Der T2D wird als eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Die dabei eine wichtige Rolle spielende Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird. Durch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko für das Auftreten einer Mikro- und Makroangiopathie, was sich insbesondere auf die Mortalität, Langzeit-Morbidität und letztlich somit auch auf die Kosten für die Krankenversicherungen auswirkt.

In Deutschland leben derzeit ca. 5,5 Mio Patienten mit T2D. Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,21 Millionen entspricht das 7% der Gesamtbevölkerung. Die Prävalenz ist seit Jahren ansteigend und eine Tendenzumkehr ist nicht in Sicht. Nach wie vor weisen die Betroffenen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Der T2D ist eine der wichtigsten Ursachen für terminales Nierenversagen, Nierenersatztherapie, Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten bzw. Erblindungen. Damit ist diese Krankheit eine besondere Herausforderung für unser Gesundheitssystem.

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut den evidenzbasierten Therapieleitlinien der DDG und AkdÄ soll zeitnah die Pharmakotherapie mit Met, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden.

Gelingt es durch die o. g. Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ($HbA1c \geq 6,5$ und $< 7,5\%$) wird die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen oralen Antidiabetika als Zweitlinientherapie bzw. die Gabe von Inkretin-Mimetika empfohlen. Als OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4i (Gliptine), Pioglitazon, SU und SU-Analoga (Glinide) genannt. Falls der HbA1c-Wert nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten noch immer bei $\geq 7,5\%$ liegt, sollte laut den Leitlinien der DDG mit einer Kombinationstherapie aus OAD und Insulin begonnen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht unter 6,5% gesenkt werden kann, wird die Insulintherapie intensiviert.

Anwendungsgebiet A:

Die Zielpopulation für Onglyza im Anwendungsgebiet A sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Anwendungsgebiet B:

Die Zielpopulation für Onglyza im Anwendungsgebiet B sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, und bei denen eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Anwendungsgebiet C:

Die Zielpopulation für Onglyza im Anwendungsgebiet C sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Anwendungsgebiet D:

Die Zielpopulation für Onglyza im Anwendungsgebiet D sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die derzeit verfügbaren blutzuckersenkenden Arzneimittel greifen an verschiedenen Wirkorten in den Glukosestoffwechsel ein. Eine Vielfalt von T2D-Therapien ist notwendig, da nur sie es dem Arzt ermöglicht, auf abnehmende Wirksamkeit oder Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu reagieren und eine individuell geeignete Therapie auszuwählen. Sollte eine Insulinersatztherapie erforderlich werden, gilt die subkutane Applikation als wenig patientenfreundlich und ist mit häufigen Blutzuckerkontrollen und Patientenschulungen verbunden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der bislang zur Verfügung stehenden blutzuckersenkenden Arzneimittel sind Hypoglykämien, die im schlimmsten Fall auch zum Tode führen können (unter SU, Gliniden, Insulin), sowie eine Gewichtszunahme, welche die Insulinresistenz und

das kardiovaskuläre Risiko erhöht und sich negativ auf die Patientenmotivation zur Gewichtsreduktion auswirken kann (unter SU, Gliniden, Insulin, Glitazonen). DPP-4i haben die o. g. Nebenwirkungen nicht oder in deutlich geringerem Maße.

Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin

Eine dauerhafte, normnahe Blutzuckereinstellung kann bei vielen Patienten erst durch die Kombination zweier OAD erreicht werden. Die bisherigen Möglichkeiten zur Therapieeskalation nach Metforminversagen sind jedoch unzulänglich.

Im Anwendungsgebiet A ist vom G-BA die Kombination von SU und Met als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Neben deren zuvor bereits beschriebenen Nebenwirkungen zeigen SU einen vergleichsweise schnellen Wirkverlust. Wenn SU im individuellen Fall kontraindiziert sind, oder wenn die Vorgeschichte für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko spricht, das ggf. zusätzlich auch mit erhöhten Gefahren für den Patienten selbst oder für andere verbunden ist, oder wenn die durch SU bewirkte Gewichtszunahme vermieden werden soll, muss schon heute auf therapeutische Alternativen ausgewichen werden. Gemäß den im Dossier präsentierten realen Verordnungszahlen betrifft dies recht große Teile der o. g. Zielpopulation. Als Alternative stehen, sofern Insulin noch nicht angezeigt ist, nur noch Alpha-Glucosidasehemmer, Glinide oder DPP-4i zur Auswahl; für Erstere ist in Kombination mit Met ein besonders hohes Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen zu erwarten. Für Glinide und Glitazone liegen negative Bewertungen des IQWiG und des G-BA vor; Letztere sind von der Verordnung ausgeschlossen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht in der oralen Kombinationstherapie ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, der durch die additiven Effekte und die geringeren Nebenwirkungen von Met und Saxa zielführend adressiert wird.

Anwendungsgebiet B: Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin

Im Anwendungsgebiet B ist vom G-BA die Kombination von Humaninsulin und SU, ggf. nur Humaninsulin, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Im Anwendungsgebiet B handelt es sich häufig um Patienten, für die eine Insulinbehandlung unvermeidlich ist. Da jedoch unter Insulin ernsthafte Nebenwirkungen auftreten können (Hypoglykämien, Gewichtszunahmen), besteht das Ziel, diese Nebenwirkungen und Risiken einer Insulinbehandlung möglichst in Grenzen zu halten. Darüber hinaus ist die Behandlung mit Humaninsulin mit Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (Spritzen, häufige Glukosemessungen, Notwendigkeit Ess-Spritz-Abstände einzuhalten, usw.). Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten, auftretender, nicht tolerierbarer Hypoglykämien und Gewichtszunahme nicht angewendet werden kann, können mit Saxa in Kombination mit SU weiterhin eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Anwendungsgebiet C: Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin mit oder ohne Metformin

Im Anwendungsgebiet C ist vom G-BA die Kombination von Humaninsulin und Met als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit den bestehenden Optionen auch unter Einsatz von Met und Insulin im Behandlungsverlauf nicht immer erreichbar. Wie bereits beschrieben, hat Insulin aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Gewichtszunahmen) und Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität seine Limitationen in der Behandlung des T2D. Die Vorteile der Kombinationstherapie beim T2D sind abhängig vom jeweils verwendeten OAD; sie können in einer Einsparung der Insulindosis und der Vermeidung einer Gewichtszunahme – und damit der Senkung des Risikos einer sich weiter erhöhenden Insulinresistenz – bestehen. Insbesondere sollte eine Eskalation der Insulindosis so lange wie möglich vermieden werden, da diese einer erfolgreichen Gewichtsabnahme bei T2D im Wege steht.

Anwendungsgebiet D: Kombinationstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin

Im Anwendungsgebiet D ist vom G-BA ebenfalls die Kombination von Humaninsulin und Met als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Wie bereits beschrieben, hat Insulin aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Gewichtszunahmen) und Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität seine Limitationen in der Behandlung des T2D. Insbesondere für Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, auftretenden, nicht tolerierbaren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen nicht in Frage kommt, steht mit der oralen Gabe von Saxa+Met+SU eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung bei der genau diese Ängste und Nebenwirkungen nicht so ausgeprägt sind. Eine frühzeitig belastende Injektionstherapie mit Insulin kann so hinausgezögert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Metformin+Saxagliptin	Gesamte Zielpopulation: 776.929 Patienten 18-74 Jahre: 596.934 Patienten ≥ 75 Jahre 179.995
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Gesamte Zielpopulation: 91.948
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin mit oder ohne Metformin	Gesamte Zielpopulation: 502.681 C1: 502.681 (Maximale Population, Kombinationstherapie mit Insulin und einem weiteren OAD mit oder ohne Metformin) C2: 82.374 (Teilpopulation v. C1, Kombinationstherapie mit Insulin, Metformin und einem weiteren OAD)
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin mit Sulfonylharnstoff	Gesamte Zielpopulation: 84.714

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Metformin+Saxagliptin	Gesamte Zielpopulation		776.929
		Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus im Alter von 18 bis 74 Jahren , die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Beträchtlich	596.934
		Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 75 Jahren und älter , die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Gering	179.995

Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist (368.784 Patienten). Während die vom G-BA¹ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzureichend ist, stellt Saxagliptin eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Sulfonylharnstoff erhöht ist. Als alternative orale Vergleichstherapie kommen z. B. DPP-4-Inhibitoren² infrage.

Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist (73.686 Patienten). Während die vom G-BA¹ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzureichend ist, stellt Saxagliptin eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Sulfonylharnstoff erhöht ist. Als alternative orale Vergleichstherapie kommen z. B. DPP-4i² infrage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist	Kein Zusatznutzen im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie (DPP-4i ²)	442.470
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Gesamte Zielpopulation	91.948	
		Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und die unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c ³) aufweisen.	Beträchtlich	91.948

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, und die unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, und für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.	Kein Zusatznutzen im Vergleich zur alternativen VT (DPP-4i ²)	36.063
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin mit oder ohne Metformin	Gesamte Zielpopulation		502.681
		Population C1 Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter Insulin mit oder ohne Metformin , zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Gering	502.681
		Population C2 (Teilpopulation von C1, Insulin+OAD ⁴ + Metformin) Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin+Metformin , zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen*.	Gering	82.374

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, für die die Anwendung von Metformin nicht angezeigt ist, oder die schon Metformin erhalten und eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll.	Kein Zusatznutzen im Vergleich zur alternativen VT (DPP-4i ²)	128.152
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin mit Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie angezeigt ist. (gegenüber Insulin)	Gering	84.714

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. (gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+anderen DPP-4i ²)	Kein Zusatznutzen im Vergleich zur alternativen VT (DPP-4i ²)	84.714

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

* Von dieser Population sind Patienten, die mit Insulin+SU behandelt werden abgezogen, da diese schon in der Berechnung der Populationen im Anwendungsgebiet B berücksichtigt wurden.

¹ G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

² DPP-4i: Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren

³ HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

⁴ OAD: Orales Antidiabetikum

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie: Metformin+Saxagliptin	Gesamte Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	505.389.128
		Patienten 18 bis 74 Jahre	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	388.303.118
		Patienten 75 Jahre und älter	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	117.086.660
		Erwachsene Patienten, bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	287.824.920
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Gesamte Zielpopulation		60.310.768² - 61.917.942¹
		Gesamte Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Glimepirid: €51,16 od. Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €655,92-673,40	60.310.768² - 61.917.942¹
		Erwachsene Patienten bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.	Saxagliptin: €581,24 Glimepirid: €51,16 od.	23.654.536² - 24.284.887¹

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €655,92-673,40	
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Insulin+ Saxagliptin mit oder ohne Metformin	gesamte Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	700.517.591,11 €
		Population C1 (Insulin+OAD ³ mit oder ohne Metformin)	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	700.517.591,11 €
		Population C2 (Teilpopulation von C1, Insulin+OAD ³ + Metformin)	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	114.793.350,16 €
		Unterschied durch reduzierte Insulindosis	C1: -22,00 € C2: -25,79 € (-2,09 bzw. -2,45 I.E./40 I.E.*365/50* 57,69 €)	C1: -11.058.982,00 € C2: -2.124.425,46 € gesamt: -13.183.407,46 €
		Population C1 ohne Patienten mit Insulin+Metformin Kombinationstherapie (Population zum Vergleich zur alt. VT ⁴)	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	178.587.872,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie: Saxagliptin+ Metformin mit Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Glimepirid: €51,16 od. Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €724,18 - 741,66	61.348.185² - 62.828.985¹
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Den hier angegebenen Therapiekosten stehen in Anwendungsgebiet C ca. 13,0 Mio Euro Einsparungen an Kosten für die Insulintherapie gegenüber (siehe Modul 3 C, Abschnitt 3.3.5).</p> <p>¹ Saxagliptin in Kombination mit Glibenclamid (Anwendungsgebiet B&D)</p> <p>² Saxagliptin in Kombination mit Glimepirid (Anwendungsgebiet B&D)</p> <p>³ OAD: Orales Antidiabetikum</p> <p>⁴ VT: Vergleichstherapie</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in

Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*[£]
1.327.565.672¹ - 1.330.653.646²

¹ Saxagliptin in Kombination mit Glibenclamid

² Saxagliptin in Kombination mit Glimепirid

* Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%-iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Onglyza[®]. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Insulin+Metformin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Der Anteil der Saxagliptin-Patienten an allen Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, betrug in Deutschland im Jahr 2011 lediglich 9%.

£ Den hier angegebenen Kosten von Onglyza[®] stehen in Anwendungsgebiet C Einsparungen an Kosten für die Insulintherapie gegenüber (siehe Modul 3 C, Abschnitt 3.3.5).

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie: Metformin+Saxagliptin	Summe Population mit Zusatznutzen	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	505.389.128
		Patienten 18 bis 74 Jahre	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	388.303.118
		Patienten 75 Jahre und älter	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	117.086.660
		Erwachsene Patienten, bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €650,50	287.824.920
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Summe Population mit Zusatznutzen		60.310.768² - 61.917.942¹
		Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Glimepirid: €51,16 od. ⁵ Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €655,92-673,40	60.310.768² - 61.917.942¹
		Erwachsene Patienten, bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.	Saxagliptin: €581,24 Glimepirid: €51,16 od. ⁵	23.654.536² - 24.284.887¹

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €655,92-673,40	
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Insulin+ Saxagliptin mit oder ohne Metformin	gesamte Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	700.517.591,11 €
		Population C1 (Insulin+OAD ³ mit oder ohne Metformin)	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	700.517.591,11 €
		Population C2 (Teilpopulation von C1 Insulin+OAD ³ +Metformin-formin)	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	114.793.350,16 €
		Unterschied durch reduzierte Insulindosis	C1: -22,00 € C2: -25,79 € (-2,09 bzw. -2,45 I.E./40 I.E.*365/50*57,69 €)	C1: -11.058.982,00 € C2: -2.124.425,46 € gesamt: -13.183.407,46 €
		Population C1 ohne Patienten mit Insulin+Metformin Kombinationstherapie (Population zum Vergleich zur alt. VT ⁴)	Saxagliptin: €581,24 Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Nebenk.: €322,93 gesamt: €1.393,57	178.587.872,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+ Metformin mit Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Glimepirid: €51,16 od. ⁵ Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €724,18 - 741,66	61.348.185² - 62.828.985¹
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Den hier angegebenen Therapiekosten stehen in Anwendungsgebiet C ca. 13,0 Mio Euro Einsparungen an Kosten für die Insulintherapie gegenüber (siehe Modul 3 C, Abschnitt 3.3.5). ¹ Saxagliptin in Kombination mit Glibenclamid (Anwendungsgebiet B&D) ² Saxagliptin in Kombination mit Glimepirid (Anwendungsgebiet B&D) ³ OAD: Orales Antidiabetikum ⁴ VT: Vergleichstherapie ⁵ od.: once daily</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*[£]
1.327.565.672¹ - 1.330.653.646²

¹ Saxagliptin in Kombination mit Glibenclamid (Anwendungsgebiet B & D)

² Saxagliptin in Kombination mit Glimepirid (Anwendungsgebiet B & D)

* Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%-iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Onglyza[®]. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Insulin+Metformin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Der Anteil der Saxagliptin-Patienten an allen Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, betrug in Deutschland im Jahr 2011 lediglich 9%.

£ Den hier angegebenen Kosten von Onglyza[®] stehen in Anwendungsgebiet C Einsparungen an Kosten für die Insulintherapie gegenüber (siehe Modul 3 C, Abschnitt 3.3.5).

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie: Metformin+ Saxagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	Glimepirid: €51,16 od. ³ Glibenclamid: €52,68 Metformin: €68,26 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €142,94 - 160,42	111.051.642² - 125.813.293¹
			Population A1 (18 – 74 Jahre)	Glimepirid: €51,16 od. Glibenclamid: €52,68 Metformin: €68,26 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €142,94 - 160,42	85.323.756 ² - 95.757.665 ¹
			Population A2 (75 Jahre und älter)	Glimepirid: €51,16 od. Glibenclamid: €52,68 Metformin: €68,26 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €142,94 - 160,42	25.728.028 ² - 28.874.208 ¹

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Alternative Vergleichstherapie: Sitagliptin (z. B. Januvia [®]) +Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	Sitagliptin: €610,06 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €679,33	527.781.458
			Population A1 (18 – 74 Jahre)	Sitagliptin: €610,06 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €679,33	405.507.706
			Population A2 (75 Jahre und älter)	Sitagliptin: €610,06 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €679,33	122.274.431
			Alle Patienten der Zielpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar sind.	Sitagliptin: €610,06 Metformin: €68,26 Zusatzkosten: €1 gesamt: €679,33	300.577.610
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Humaninsulin + Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 Glimepirid: €51,16 od. ³ Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €341,92-362,92 gesamt: €815,74 – 835,22	75.005.538,92² - 76.796.609,34¹
		Humaninsulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 GKV-Zusatzk.: €322,93 gesamt: €744,07	68.415.473
		Alternative Vergleichstherapie: Sitagliptin+Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation [£]	Sitagliptin: €610,06 Glimepirid: €51,16 od. ³	62.960.856² - 64.843.874¹

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
				Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €684,74 – 702,22	
			Patienten, bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.	Sitagliptin: €610,06 Glimepirid: €51,16 od. ³ Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 gesamt: €684,74 – 702,22	24.693.929² - 25.324.280¹
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Humaninsulin+Saxagliptin mit oder ohne Metformin	Humaninsulin + Metformin	gesamte Zielpopulation	Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Neben.: €322,93 gesamt: €812,33	408.338.835
			Population C1 Insulin+OAD mit oder ohne Metformin	Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Neben.: €322,93 gesamt: €812,33	408.338.835
			Population C2 (Teilpopulation von C1) Insulin+OAD+Metformin	Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Neben.: €322,93 gesamt: €812,33	66.914.212
		Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	Insulin: €421,14 GKV-Neben.: €321,93 gesamt: 743,07 €	373.525.663
			Population C1 Insulin+OAD mit oder ohne Metformin	Insulin: €421,14 GKV-Neben.: €321,93 gesamt: 743,07 €	373.525.663
			Population C2 (Teilpopulation	Insulin: €421,14 GKV-Neben.: €	61.209.401

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			von C1) Insulin+OAD+ Metformin	321,93 gesamt: 743,07 €	
		Alternative Vergleichstherapie: Sitagliptin+ Humaninsulin mit oder ohne Metformin	gesamte Zielpopulation	Sitagliptin: €610,06 Insulin: €421,14 Metformin: € 68,26 GKV-Nebenk.: € 322,93 gesamt: 1.422,39 €	715.005.658
			Population C1 Insulin+OAD mit oder ohne Metformin	Sitagliptin: €610,06 Insulin: €421,14 Metformin: € 68,26 GKV-Nebenk.: € 322,93 gesamt: 1.422,39 €	715.005.658
			Population C2 (Teilpopulation von C1) Insulin+OAD+ Metformin	Sitagliptin: €610,06 Insulin: €421,14 Metformin: € 68,26 GKV-Nebenk.: € 322,93 gesamt: 1.422,39 €	117.167.500
			Unterschied durch reduzierte Insulindosis	C1: -22,00 € C2: -25,79 € (-2,09 bzw. - 2,45 I.E./ 40 I.E.*365/50* 57,69 €)	C1: - 11.058.982,00 € C2: - 2.124.425,46 € gesamt: -13.183.408
			Population C1 ohne Patienten mit Insulin+Met Kombinationstherapie (Population zum Vergleich zur alt. VT)	Sitagliptin: €610,06 Insulin: €421,14 Metformin: € 68,26 GKV-Nebenk.: € 322,93 gesamt: 1.422,39 €	182.281.417,14 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+ Metformin mit Sulfonylharnstoff	Vergleichstherapie Insulin+Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Zusatzk.: €322,93 Gesamt: €812,33	68.815.724
		Vergleichstherapie Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 GKV-Zusatzk.: €321,93 Gesamt: €743,07	62.948.432
		Alternative Vergleichstherapie Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Patienten, bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.	Sitagliptin: €610,07 Metformin: €68,26 Glimepirid: €51,16 od. ³ Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 Gesamt: €753,01 – 770,49	63.790.489² – 65.271.290¹

¹ Kombination mit Glibenclamid (Anwendungsgebiet B&D)

² Kombination mit Glimepirid (Anwendungsgebiet B&D)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Entsprechend der Kombinationstherapie mit Saxagliptin kann bei der Therapie mit Sitagliptin auch eine Reduktion der Insulindosis und somit der Therapiekosten angenommen werden. Für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet C wären dies ca. 13,0 Mio Euro (siehe Modul 3 C, Abschnitt 3.3.5).

£: Um einen Vergleich der Jahrestherapiekosten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der alternativen Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurden auch für die alternative Vergleichstherapie die Jahrestherapiekosten für alle Patienten der Zielpopulation berechnet.

³ od.: once daily

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle Kodierungen und Patientenpopulationen gleichermaßen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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