

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup> 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten)*

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

### **Modul 3 A**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei  
erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als  
Ergänzung zu Diät und Bewegung,  
in Add-on-Kombination mit Metformin*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                                                               | 2     |
| <b>Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen</b> .....                                                         | 3     |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                                                                             | 4     |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                                                                             | 5     |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....                                                              | 7     |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                       | 7     |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                      | 8     |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                        | 10    |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                         | 27    |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....                                                                    | 54    |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                      | 58    |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....                               | 58    |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                    | 65    |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                               | 75    |
| 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen .....                      | 88    |
| 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....                                         | 91    |
| 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....                                                                    | 92    |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                          | 97    |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....                                                                       | 97    |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie ..... | 99    |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....      | 100   |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                         | 102   |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                    | 108   |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....                                                                     | 112   |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                         | 114   |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....                                                                    | 115   |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                  | 117   |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....                                               | 117   |
| 3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels .....       | 124   |
| 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                             | 124   |
| 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                        | 130   |
| 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                         | 130   |
| 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....                                                                    | 130   |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                                                   | 82           |
| Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....                                                         | 89           |
| Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                                    | 98           |
| Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                            | 99           |
| Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                        | 100          |
| Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                                                   | 101          |
| Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                       | 103          |
| Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....                                                                                                                                                        | 104          |
| Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)..... | 107          |
| Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....                                                                           | 109          |

**Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen**

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 3-A: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Primärstudien (RCT) .....                                                               | 13  |
| Tabelle 3-B: Charakteristika der identifizierten Studien.....                                                                                                      | 14  |
| Tabelle 3-C: Vergleich der relevanten Endpunkte aus den identifizierten Studien .....                                                                              | 17  |
| Tabelle 3-D: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65-Jährigen) .....                         | 22  |
| Tabelle 3-E: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien- indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65-Jährigen) .....                               | 23  |
| Tabelle 3-F: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien - indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65-Jährigen) .....                                       | 23  |
| Tabelle 3-G: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65-Jährigen) .....                                            | 24  |
| Tabelle 3-H: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65-Jährigen) .....                                        | 24  |
| Tabelle 3-I: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus.....                                                                        | 76  |
| Tabelle 3-J: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004 .....                                                                                         | 81  |
| Tabelle 3-K: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige).....                                                                  | 83  |
| Tabelle 3-L: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2011) .....                                                                          | 85  |
| Tabelle 3-M: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie (Jahr 2011) .....                                               | 85  |
| Tabelle 3-N: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2011).....                        | 87  |
| Tabelle 3-O: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2011) – Altersstratifikation..... | 90  |
| Tabelle 3-P: Zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen...                                                                           | 105 |
| Tabelle 3-Q: Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken aus dem EU-Risk-Management-Plan (Bristol Myers-Squibb Company, 2012).....                              | 124 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                      | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Meta-Analyse der HbA1c-Senkung Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid.....                                                                                                            | 19           |
| Abbildung 2: Meta-Analyse der Hypoglykämie Inzidenzen Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid.....                                                                                                  | 20           |
| Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                     | 47           |
| Abbildung 4: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011))..... | 62           |
| Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der (AkdÄ, 2009)) .....                                                   | 63           |
| Abbildung 6: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region .....                                                                                        | 69           |
| Abbildung 7: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region .....                                                                                           | 70           |
| Abbildung 8: Effekte von GLP-1 .....                                                                                                                                                                 | 72           |
| Abbildung 9: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes .....                                                                                                               | 86           |
| Abbildung 10: Leitsubstanzquoten Antidiabetika für 2013 .....                                                                                                                                        | 113          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung        | Bedeutung                                                                                       |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACCORD           | Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes                                               |
| ADVANCE          | Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation        |
| AkdÄ             | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft                                                |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase                                                                         |
| AMNOG            | Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz                                                              |
| AP               | Alkalische Phosphatase                                                                          |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase                                                                       |
| ATC              | Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation                                               |
| ATP              | Adenosintriphosphat                                                                             |
| AUC              | Area under the curve                                                                            |
| AWMF             | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften                     |
| BÄK              | Bundesärztekammer                                                                               |
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit                                                                |
| BMS/AZ           | Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca                                                                |
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit                                                                |
| BMI              | Body-Mass-Index                                                                                 |
| CHF              | Coronary Heart Failure                                                                          |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use                                                  |
| C <sub>max</sub> | Maximalkonzentration                                                                            |
| CYP3A4/5         | Cytochrom P450 3A4/5                                                                            |
| DDD              | Defined Daily Dose                                                                              |
| DDG              | Deutsche Diabetes-Gesellschaft                                                                  |
| DEGS             | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland                                                |
| DETECT           | Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment |
| DIAB-CORE        | Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies                                        |
| DM               | Diabetes mellitus                                                                               |
| DMP              | Disease-Management-Programm                                                                     |
| DPP-4            | Dipeptidyl-Peptidase-4                                                                          |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                 |
| EMA              | European Medicines Agency                                                                       |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                                               |
| EU               | Europäische Union                                                                               |
| FB               | Festbetrag                                                                                      |

| Abkürzung | Bedeutung                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------|
| FDA       | Food and Drug Administration                                     |
| Gamma-GT  | Gamma-Glutamyl-Transferase                                       |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GBE       | Gesundheitsberichterstattung                                     |
| GEDA      | Gesundheit in Deutschland aktuell                                |
| GITS      | Gastrointestinal Therapeutic System                              |
| GKV       | Gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| GLP-1     | Glucagon-Like-Peptide-1                                          |
| GOT       | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase                                 |
| GPT       | Glutamat-Amiontransferase                                        |
| HAPI      | Hausärzte, Praktiker, Internisten                                |
| HbA1c     | Glykiertes Hämoglobin                                            |
| HOMA      | Homeostasis Model Assessment                                     |
| IDDM      | Insulin-dependent Diabetes Mellitus                              |
| IDF       | International Diabetes Federation                                |
| IMS       | Intercontinental Marketing Services                              |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU        | International Unit                                               |
| KBV       | Kassenärztliche Bundesvereinigung                                |
| KV        | Kassenärztliche Vereinigung                                      |
| KVWL      | Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe                      |
| KORA      | Cooperative Health Research in the Region of Augsburg            |
| LDL       | Low Density Lipoprotein                                          |
| MAT       | Moving Annual Total                                              |
| NICE      | National Institute for Health and Clinical Excellence            |
| NIDDM     | Non-insulin-dependent diabetes mellitus                          |
| NVL       | Nationale Versorgungsleitlinien                                  |
| OAD       | Orales Antidiabetikum                                            |
| RCT       | Randomized controlled trial                                      |
| RKI       | Robert Koch Institut                                             |
| SGB       | Sozialgesetzbuch                                                 |
| SmPC      | Summary of Product Characteristics                               |
| TZD       | Thiazolidinediones, entspricht Glitazone                         |
| UKPDS     | United Kingdom Prospective Diabetes Study                        |
| VADT      | Veterans Affairs Diabetes Trial                                  |
| WHO       | World Health Organization                                        |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.



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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die Fachinformation zu Saxagliptin (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013) legt fest:

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

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

zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

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

oder in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung alleine, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

Die Thiazolidindion-Kombinationstherapie ist aufgrund fehlender Verordnungsfähigkeit der Thiazolidindione in Deutschland (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) nicht für die Gesetzliche Krankenversicherung relevant. Es ist daher **keine Vergleichstherapie und keine Dossievorlage für diese Indikation erforderlich**.

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe Abschnitt 3.1.2), sowie den Empfehlungen des G-BA im Beratungsgespräch (REF. Protokoll Beratungsgespräch) erfolgt im Dossier zur Nutzenbewertung eine weitere Differenzierung der Kombinationstherapien. Wir stellen die Evidenz im Dossier zur Nutzenbewertung in folgenden Kodierungen dar:

A Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin**

B Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint – **Kombinationstherapie: Add-on zu Sulfonylharnstoff**

C Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Insulin**

D Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff**

In Kodierung A, der Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (Add-on zu Metformin), ist nach den Vorgaben von § 6 der VerFO des G-BA (G-BA, 2011) sowie den Empfehlungen des Beratungsgesprächs vom 13.8.2012 (Klipper, 2012) die zweckmäßige Vergleichstherapie für Metformin plus Saxagliptin:

(Metformin+) **Sulfonylharnstoff (SU)**

Für Patientengruppen, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht angewendet werden kann oder nicht geeignet ist, und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, wird

zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin plus Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie dargestellt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat auf Antrag vom 15. Juni 2012 am 13. August 2012 stattgefunden (Klipper, 2012).

Vorgangsnummer: 2012-B-027

Dabei wurde eine entsprechende Anfrage dahingehend beantwortet, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin als Add-on zu Metformin

#### **Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)**

gelten soll.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wie oben erwähnt, folgen wir dem Vorschlag des G-BA dahingehend, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie beim Add-on Partner zu Metformin Sulfonylharnstoff ist. Auf dieser Basis erfolgen auch die Angaben zu den Kosten der Vergleichstherapie. Der Vergleich im vorliegenden Dossier erfolgt jedoch nicht mit den im Beratungsgespräch genannten, in Deutschland am häufigsten verordneten Wirkstoffen aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe, nämlich Glibenclamid bzw. Glimepirid. Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels wird in Modul 4 basierend auf einem Vergleich der Kombination aus Glipizid und Metformin (i. e. Sulfonylharnstoff plus Metformin als zweckmäßiger Vergleichstherapie) mit der Kombination aus Metformin und Saxagliptin hergeleitet (Zulassungsstudie). Glipizid wurde in dieser Studie zulassungskonform dosiert und auftitriert.

**Begründung für die Verwendung und Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid im Rahmen dieser Nutzenbewertung**

Glipizid selbst ist in Deutschland nicht (mehr) zugelassen. Glipizid ist jedoch ein weltweit in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzter Sulfonylharnstoff und in Europa unter anderem noch in Frankreich, England, Belgien, Portugal und Spanien zugelassen. Die letzte deutsche Zulassung ist laut AMIS-Datenbank im Jahr 2007 erloschen; zum Zeitpunkt der Studienplanung bestand vermutlich noch eine deutsche Zulassung. Glipizid wurde in der Kombination mit Metformin in einer globalen, randomisierten, verblindeten und kontrollierten Head-to-Head-Studie direkt mit der Kombination aus Metformin und Saxagliptin verglichen. Diese globale Studie (D1680C00001, NCT00575588) wurde 2007-2010 in 11 Ländern an 130 Zentren an 858 Patienten durchgeführt, darunter waren auch 17 Zentren in Deutschland (www.clinicaltrials.gov, Stand 13.02.2012, Studienleitung: Prof. Dr. med. Burkhard Goke, Universität München). Die Laufzeit dieser Studie betrug 52 Wochen für die primären Ergebnisse sowie 104 Wochen für die Langzeituntersuchung.

Das Design dieser Studie wurde unter Berücksichtigung der Richtlinien zur Entwicklung von Medikamenten in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus der European Medicines Agency (EMA) (CPMP, 2002; CPMP, 2010) erstellt. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass Saxagliptin in der Kombination mit Metformin bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus wirksam und sicher und einer Kombinationstherapie aus Glipizid und Metformin nicht unterlegen ist.

Die im Folgenden aufgeführten Gründe sprechen dafür, dass der Nachweis des Zusatznutzens im Dossier über die direkte Vergleichsstudie mit Glipizid erfolgen kann:

- Aktivkontrollierte Studien sollen laut § 5 Abs. 5. Satz 2. im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (G-BA, 2011) vorrangig zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden.
- Hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit sind die Sulfonylharnstoffe Glimepirid, Glibenclamid und Glipizid vergleichbar. Dies wurde z. B. in einer wissenschaftlichen Bewertung durch das Institut für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen, die dem AOK-Bundesverband zur Verfügung gestellt wurde, beschrieben (Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen Mitte, 2006). Zudem hatte auch der Gemeinsame Bundesausschuss selbst bereits im Rahmen seiner Beschlussfindung zum Therapiehinweis für Sitagliptin eine Vergleichbarkeit von Glimepirid und Glipizid festgestellt (Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin [vom 10. April 2008]. Seite 24) (G-BA, 2008): „Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist ...“ Glimepirid wurde mit Beschluss des G-BA vom 15.11.2005 in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, zusammen mit dem Wirkstoff Glipizid sowie

weiteren Wirkstoffen der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe eingruppiert (G-BA, 2005). Dieser Beschluss ist noch aktuell in Kraft (G. K. V. Spitzenverband, 2012). 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 Nebenwirkungen, mit sich brächten (G-BA, 2006).

- Glipizid ist ein weltweit in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzter Sulfonylharnstoff; in Europa bestehen unter anderem noch Zulassungen in Frankreich, England, Belgien, Portugal und Spanien. Die letzte deutsche Zulassung ist laut AMIS-Datenbank im Jahr 2007 erloschen. Es kann vermutet werden, dass die Glipizid-Zulassung während der Planung der Studie in Deutschland noch bestand. Zu diesem Zeitpunkt war die Studienmedikation Glipizid schon gekauft, verblindet und etikettiert. Verträglichkeitsaspekte spielten für das Auslaufen der Zulassung in Deutschland wohl keine Rolle: Es sind keine speziellen Risiken im Zusammenhang mit dem Erlöschen bekannt und die Substanz ist in anderen Ländern noch zugelassen.
- Die nationale Versorgungs-Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012) steht derzeit in einem Konsultationsentwurf zur Verfügung. Hieraus sind in Zukunft neue Aspekte zu erwarten. Derzeit liegt aber noch keine abschließende, von den Experten konsentierende Fassung vor.
- Mithilfe einer Meta-Analyse direkt vergleichender Studien sowie eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Saxagliptin, die im Folgenden beschrieben werden, wurde deshalb zusätzlich verifiziert, dass es aufgrund der existierenden Datenlage keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Glipizid und den weiteren Vertretern aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe gibt.

#### Vergleich Glipizid vs. Glibenclamid bzw. Glimepirid: Meta-Analyse:

Zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid wurde zunächst eine Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Cochrane und Embase getrennt durchgeführt und nach Primärstudien gesucht, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Glipizid mit Glimepirid und/oder Glibenclamid in einer Publikation vergleichen, siehe Abschnitt 3.1.3 Informationsbeschaffung und (AMS GmbH, 2012). Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die mindestens einen der Endpunkte der in Modul 4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Modul 4, Abschnitt 4.2.2) berücksichtigen. Die Suche wurde auf einen Veröffentlichungszeitraum innerhalb der letzten zwanzig Jahre beschränkt (1991-2011). Insgesamt wurden in den drei Datenbanken, nach dem Entfernen von Dubletten, 210 Treffer erzielt. Davon konnten anhand Titel und Abstract 202

Publikationen ausgeschlossen werden, die nicht den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Es wurden folgende prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen:

Tabelle 3-A: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Primärstudien (RCT)

| Kategorie                 | Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patienten                 | Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) beiderlei Geschlechts mit Diabetes mellitus Typ 2                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Intervention              | Alle Studien, die den Sulfonylharnstoff Glipizid mit Glimepirid und/oder Glibenclamid vergleichen (musste aus Titel und Abstract klar hervorgehen). Allgemeine Vergleiche aller OAD <sup>1</sup> wurden ausgeschlossen.<br>Studien mit Glipizid GITS <sup>2</sup> wurden ausgeschlossen.                                                                                  |
| Endpunkte                 | Mindestens einen der Endpunkte HbA1c <sup>3</sup> , Hypoglykämie, Gewicht, unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse), kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität |
| Studientyp                | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Veröffentlichungszeitraum | 1991-2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sprache                   | Englischer oder deutscher Volltext verfügbar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>1</sup>OAD: Orale Antidiabetika

<sup>2</sup>GITS: Gastrointestinal Therapeutic System (Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung)

<sup>3</sup>HbA1c: glykiertes Hämoglobin

Anhand des Volltextes wurden weitere drei Publikationen wegen nicht passender Endpunkte oder fehlender Randomisierung ausgeschlossen. Die bei der Literaturrecherche verwendete Suchstrategie, ein Flussdiagramm zur Darstellung des Selektionsprozesses sowie eine tabellarische Übersicht zu den im Volltext ausgeschlossenen Publikationen werden separat dargestellt (siehe Abschnitt 3.1.3).

In den als relevant identifizierten verbleibenden fünf Publikationen (Brodows, 1992; Kilo et al., 1992; Rosenstock et al., 1993; Birkeland K. I. et al., 1994; Kitabchi et al., 2000) werden ausschließlich Glipizid und Glibenclamid verglichen; es finden sich keine Angaben über Glimepirid. Die Charakteristika der durch die Literaturrecherche identifizierten Studien sind in Tabelle 3-B.

zusammengefasst.

Tabelle 3-B: Charakteristika der identifizierten Studien

| <b>Autor<br/>(Jahr)<br/>Titel der<br/>Publikation</b>                                                          | <b>Design</b>               | <b>Behandlungs-<br/>dauer</b>                                    | <b>Endpunkte</b>                                                                                          | <b>Studienpopulation<br/>(SD)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Studiengröße</b>                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| (Brodows, 1992)<br><i>Benefits and Risks With Glyburide and Glipizid in Elderly NIDDM<sup>1</sup> Patients</i> | randomisiert,<br>Cross-Over | 12 Wochen<br>(4 Wochen<br>Titration,<br>8 Wochen<br>Erhaltung)   | Nüchternglukose<br>Postprandiale<br>Glukose<br>C-Peptid<br>HbA1c <sup>2</sup><br>Hypoglykämien<br>Gewicht | adäquat kontrolliert<br>(Erstlinientherapie)<br>Alter: 70,9 (4,7)<br>Jahre<br><br>Dauer Diabetes:<br>7,9 (9,8) Jahre<br><br>BMI <sup>3</sup> : 26,7 (4,1)<br>kg/m <sup>2</sup><br><br>Vorbehandlung:<br>Glibenclamid<br>(n=14), Glipizid<br>(n=4),<br>Acetohexamid,<br>Tolbutamid,<br>ausschließlich Diät<br>(jeweils n=1) | N=21                                                |
| (Kilo et al., 1992)<br><i>Glyburide versus Glipizide in the treatment of Patients With NIDDM</i>               | randomisiert,<br>parallel   | 3 Monate<br>Erhaltung,<br>davor<br>Titrationsphase<br>2-6 Wochen | Blutglukose<br>HbA1c<br>Hypoglykämien<br>Unerwünschte<br>Ereignisse                                       | Vorbehandlung mit<br>Tolbutamid oder<br>Chlorpropamid mit<br>adäquatem<br>glykämischem<br>Ansprechen<br>Alter: 56,2 (6,6)<br>bzw. 55,4 (9,8)<br>Jahre<br><br>HbA1c (%): 7,6<br>(1,8) bzw. 7,8 (1,9)                                                                                                                        | N=34<br>(Glibenclamid<br>n=17,<br>Glipizid<br>n=17) |

| <b>Autor<br/>(Jahr)<br/>Titel der<br/>Publikation</b>                                                                                           | <b>Design</b>                                            | <b>Behandlungs-<br/>dauer</b>             | <b>Endpunkte</b>                                                                                            | <b>Studienpopulation<br/>(SD)</b>                                                                                                                                                                                                     | <b>Studiengröße</b>                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| (Rosenstock et al., 1993)<br><i>Diabetes Control in the Elderly: A Randomized Comparative Study of Glyburide versus Glipizide in NIDDM</i>      | randomisiert, multizentrisch, parallel                   | 4-8 Wochen Titration + 4 Monate Erhaltung | Nüchtern glukose<br>HbA1c<br>Hypoglykämien                                                                  | Ältere Patienten, die seit mindestens 3 Monaten adäquat mit Sulfonylharnstoff Therapie kontrolliert sind<br><br>Alter: 71,4 (4,8) bzw. 70,2 (4,1) Jahre<br><br>Dauer Diabetes: 11 (8,3 bzw. 9,7) Jahre<br><br>HbA1c (%): 5,7 bzw. 5,8 | N=139<br>(Glibenclamid n=70, Glipizid n=69)              |
| (Birkeland K. I. et al., 1994)<br><i>Long-Term Randomized Placebo Controlled Double Blind Therapeutic Comparison of Glipizide and Glyburide</i> | randomisiert, parallel, dreiarmlig (placebokontrolliert) | 15 Monate                                 | Nüchtern glukose<br>Glukose (AUC <sup>4</sup> )<br>Nüchtern Serum Insulin<br>Langzeitinsulin (AUC)<br>HbA1c | Behandlungsnaive Patienten<br>Alter: 59 (7) Jahre<br><br>Krankheitsdauer: 3,5 (3,1) Jahre<br><br>BMI: 26,4 (3,9) kg/m <sup>2</sup>                                                                                                    | N=46<br>(Glibenclamid n=15, Glipizid n=15, Placebo n=16) |



| Autor<br>(Jahr)<br>Titel der<br>Publikation                                                                                                                | Design                    | Behandlungs-<br>dauer | Endpunkte                                                                                                                                                                   | Studienpopulation<br>(SD)                                                                                                                                                                                                                         | Studiengröße                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| (Kitabchi et al., 2000)<br><i>Comparative Efficacy and Potency of Long-Term Therapy with Glipizide or Glyburide in Patients with Type 2 DM<sup>5</sup></i> | randomisiert,<br>parallel | 15 Monate             | Nüchtern glukose<br>Postprandiale<br>Glukose<br>Insulin und<br>Glukose<br>Ansprechen<br>HbA1c<br>Hypoglykämien<br>(Anzahl der<br>Beschwerden,<br>d. h. keine<br>Inzidenzen) | Vorbehandelt,<br>nicht adäquat auf<br>Diät ansprechend<br>Alter:<br>59,7 (8,3) bzw.<br>59 (7,9) Jahre<br><br>BMI: 29,8 (5,2)<br>bzw. 31,2 (6,6)<br><br>Krankheitsdauer:<br>51 (22 bzw. 38)<br>Monate<br><br>HbA1c(%): 6,7<br>(6,7) bzw. 6,4 (1,0) | N=18<br>(Glibenclamid<br>n=9, Glipizid<br>(n=9) |

<sup>1</sup>NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus)

<sup>2</sup>HbA1c: glykiertes Hämoglobin

<sup>3</sup>BMI: Body-Mass-Index

<sup>4</sup>AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve)

<sup>5</sup>DM: Diabetes mellitus

Wie aus Tabelle 3-B ersichtlich, unterscheiden sich die Publikationen v. a. hinsichtlich der Patientenpopulation und der Tatsache, dass die Patienten bereits vor Studienbeginn vorbehandelt waren und auf diese Behandlung ausreichend angesprochen haben. Bei den Studien von Brodows (Brodows, 1992) und Rosenstock et al. (Rosenstock et al., 1993) wurden ältere Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von etwa 70 Jahren eingeschlossen, während das Alter der Patientenpopulationen der anderen Studien im Bereich von 55-59 Jahren lag. Auch hinsichtlich der Dauer der Diabetes-Erkrankung gab es Unterschiede. Die Patienten mit der kürzesten mittleren Erkrankungsdauer von knapp 3,5 Jahren wurden in die Studie von (Birkeland K. I. et al., 1994) eingeschlossen, während die Patienten in der Studie von (Rosenstock et al., 1993) die längste mittlere Erkrankungsdauer mit 11 Jahren hatten. Die HbA1c-Ausgangswerte (sofern angegeben) lagen in einem Bereich zwischen 5,7% (Birkeland K. I. et al., 1994) und 7,8% (Kilo et al., 1992). Bis auf die Publikation von Birkeland et al. (1994) konnten quantitative Angaben zu Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern (HbA1c, Gewicht, Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse) aus den identifizierten Artikeln entnommen werden. In keiner der Publikationen werden Angaben zur kardialen bzw. zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität gemacht. Die aus den Publikationen entnommenen Daten zu den relevanten Endpunkten werden in der Tabelle 3-C gegenübergestellt.

Tabelle 3-C: Vergleich der relevanten Endpunkte aus den identifizierten Studien

| Autor<br>(Jahr)<br>Titel der<br>Publika-<br>tion                                                                                           | HbA1c <sup>1</sup> in % (SD)                                                                                                    |                                                                                                                                 | Hypoglykämien<br>(Inzidenzen) |                   | Gewicht (SD)                                                             |                                                                          | Weitere<br>unerwünschte<br>Ereignisse<br>(Inzidenzen)                         |                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                            | Glipizid                                                                                                                        | Gliben-<br>clamid                                                                                                               | Glipizid                      | Gliben-<br>clamid | Glipizid                                                                 | Gliben-<br>clamid                                                        | Glipi-<br>zid                                                                 | Gliben-<br>clamid                                                    |
| (Brodows, 1992)<br><i>Benefits and Risks With Glyburide and Glipizide in Elderly NIDDM</i> <sup>2</sup><br><i>Patients</i>                 | Ausgangs-<br>wert:<br>6,5 (1,0)<br>nach<br>Behand-<br>lung:<br>6,06 (0,9)                                                       | Ausgangs-<br>wert:<br>6,5 (1,0)<br>nach<br>Behand-<br>lung:<br>6,12 (1,0)                                                       | 4/21                          | 3/21              | Ausgangs-<br>wert:<br>79,2 (15)<br>nach<br>Behand-<br>lung:<br>78,3 (16) | Ausgangs-<br>wert:<br>79,2 (15)<br>nach<br>Behand-<br>lung:<br>79,2 (15) | Keine Angaben                                                                 |                                                                      |
| (Kilo et al., 1992)<br><i>Glyburide versus Glipizide in the treatment of Patients With NIDDM</i>                                           | Ausgangs-<br>wert: 7,1 <sup>b</sup><br>(n=12)<br>nach<br>Behand-<br>lung 7,4 <sup>b</sup><br>(n=12)                             | Ausgangs-<br>wert: 7,0 <sup>b</sup><br>(n=12) <sup>c</sup><br>nach<br>Behand-<br>lung 6,5 <sup>b</sup><br>(n=14 <sup>c</sup> )  | 1 <sup>a</sup> /17            | 3/17              | keine Angaben                                                            |                                                                          | 5/17                                                                          | 2/17<br>(davon<br>ein<br>kardial<br>be-<br>dingtes<br>Ereig-<br>nis) |
| (Rosenstock et al., 1993)<br><i>Diabetes Control in the Elderly: A Randomized Comparative Study of Glyburide versus Glipizide in NIDDM</i> | Ausgangs-<br>wert: 5,8 <sup>b</sup><br>(n=40 <sup>c</sup> )<br>nach<br>Behand-<br>lung 5,4 <sup>b</sup><br>(n=33 <sup>c</sup> ) | Ausgangs-<br>wert: 5,7 <sup>b</sup><br>(n=48 <sup>c</sup> )<br>nach<br>Behand-<br>lung 5,3 <sup>b</sup><br>(n=41 <sup>c</sup> ) | 1/69                          | 3/70              | keine Angaben                                                            |                                                                          | 8/69<br>(hiervon<br>ein Stu-<br>dien-<br>abbruch<br>wegen<br>Schwin-<br>dels) | 9/70                                                                 |

| Autor<br>(Jahr)<br>Titel der<br>Publika-<br>tion                                                                                                                                                                 | HbA1c <sup>1</sup> in % (SD)                                                                                                                                                             |                                                                             | Hypoglykämien<br>(Inzidenzen)                                                                                |                                                                                                                | Gewicht (SD)                                                                         |                                                                                                            | Weitere<br>unerwünschte<br>Ereignisse<br>(Inzidenzen) |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                  | Glipizid                                                                                                                                                                                 | Gliben-<br>clamid                                                           | Glipizid                                                                                                     | Gliben-<br>clamid                                                                                              | Glipizid                                                                             | Gliben-<br>clamid                                                                                          | Glipi-<br>zid                                         | Gliben-<br>clamid |
| (Birkeland<br>K. I. et al.,<br>1994)<br><i>Long-Term<br/>Rando-<br/>mized<br/>Placebo<br/>Controlled<br/>Double-<br/>Blind<br/>Therapeu-<br/>tic<br/>Compari-<br/>son of<br/>Glipizide<br/>and<br/>Glyburide</i> | Beschreibender<br>Vergleich und grafische<br>Darstellung des HbA1c-<br>Verlaufs, keine Zahlen<br>gleichwertige<br>Blutzuckerkontrolle<br>hinsichtlich der<br>reduzierten HbA1c-<br>Werte |                                                                             | keine Angaben                                                                                                |                                                                                                                | keine Angaben                                                                        |                                                                                                            | keine Angaben                                         |                   |
| (Kitabchi et<br>al., 2000)<br><i>Comparati<br/>ve Efficacy<br/>and<br/>Potency of<br/>Long-Term<br/>Therapy<br/>with<br/>Glipizide<br/>or<br/>Glyburide<br/>in Patients<br/>with Type 2<br/>DM<sup>3</sup></i>   | Aus-<br>gangs-<br>wert:<br>6,71<br>(6,71)<br>Nach<br>Behand-<br>lung:<br>5,76<br>(0,92)                                                                                                  | Ausgangs-<br>wert:<br>6,4 (1,01)<br>Nach<br>Behand-<br>lung:<br>5,13 (0,65) | Anzahl<br>der Ereig-<br>nisse im<br>Beob-<br>achtungs-<br>zeitraum<br>101/9<br>Patienten<br>in 15<br>Monaten | Anzahl<br>der Ereig-<br>nisse im<br>Beob-<br>achtungs-<br>zeitraum<br>110/9<br>Patien-<br>ten in 15<br>Monaten | Ausgangswert<br>:<br>195,0<br>(33,6) lb<br>Nach<br>Behandlung:<br>197,3<br>(33,7) lb | Aus-<br>gangs-<br>wert:<br>171,0<br>(19,4)<br>lb<br>Nach<br>Be-<br>hand-<br>lung:<br>173,4<br>(19,7)<br>lb | Keine Angaben                                         |                   |
| Unterschied zwischen<br>den Behandlungen im<br>Monat 15: 0.63, p=0.183                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                          | Keine Angaben.                                                              |                                                                                                              | Unterschied zwischen<br>den Behandlungen im<br>Monat 15: 23,82,<br>p=0.151                                     |                                                                                      |                                                                                                            |                                                       |                   |

<sup>1</sup>HbA1c: glykiertes Hämoglobin<sup>2</sup>NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus)<sup>3</sup>DM: Diabetes mellitus<sup>a</sup> führte zum Studienabbruch<sup>b</sup> keine Standardabweichung (SD) angegeben<sup>c</sup> keine gepaarte Betrachtung der Werte möglich

Aus dem Vergleich der in Tabelle 3-C dargestellten Studien ergeben sich für die untersuchten Endpunkte keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit

zwischen Glibenclamid und Glipizid. Es sind keine beträchtlichen Unterschiede bei der Senkung des HbA1c-Wertes, bei der Veränderung des Körpergewichts oder hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien und anderer unerwünschter Ereignisse erkennbar. Lediglich in der Publikation von (Kilo et al., 1992) konnte der Hb1c-Wert durch Glibenclamid von 7,0% auf 6,5% gesenkt werden, während er unter Glipizid sogar von einem Ausgangswert von 7,1% auf 7,4% anstieg. Allerdings deckte sich in der Glibenclamid-Gruppe die Anzahl der Patienten, für die ein Ausgangswert angegeben wurde, nicht mit der Anzahl, für die ein Wert nach Behandlung angegeben wurde. Gleiches gilt für beide Behandlungsgruppen in der Studie von (Rosenstock et al., 1993). Eine gepaarte Betrachtung der Werte ist aufgrund dieses Mangels bei diesen beiden Studien nicht möglich. Aus der Publikation von (Birkeland K. I. et al., 1994) konnten keine Zahlen für den HbA1c-Wert entnommen werden, zu den anderen Endpunkten wurden keine Angaben gemacht. In der Publikation von (Kitabchi et al., 2000) werden die Hypoglykämien nicht als Inzidenzen angegeben, sondern die Gesamtzahl der Beschwerden.

Für eine grafische Darstellung und zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden Meta-Analysen mit Studien durchgeführt, von denen die dafür notwendigen Daten zu den Endpunkten vorlagen. Für den Endpunkt HbA1c kamen die Studien von (Brodows, 1992) und (Kitabchi et al., 2000) infrage, für die Hypoglykämie die Studien von (Brodows, 1992), (Kilo et al., 1992) und (Rosenstock et al., 1993).

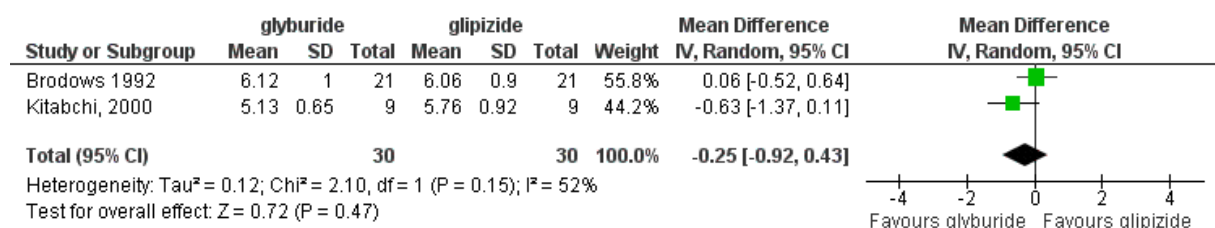


Abbildung 1: Meta-Analyse der HbA1c-Senkung Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid

Hinsichtlich der HbA1c-Senkung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei den meta-analysierten Studien (Abbildung 1). Auch hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien lassen sich aus der Analyse der drei Studien keine relevanten Unterschiede feststellen (Abbildung 2). Diese Aussage stimmt mit der o. g. Bewertung klinischer Daten zu Sulfonylharnstoffen durch das Institut für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen überein.

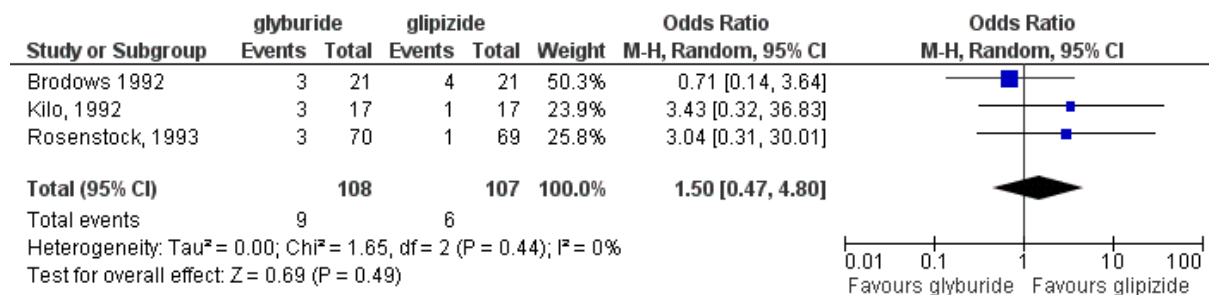


Abbildung 2: Meta-Analyse der Hypoglykämie Inzidenzen Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid.

Zusammenfassend konnte mittels der dargestellten Daten der Studien aus der Literaturrecherche gezeigt werden, dass es hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid keinen signifikanten Unterschied gibt. Insofern findet durch den direkten Vergleich der Wirkstoffkombinationen Saxagliptin und Metformin mit Glipizid und Metformin keine Verzerrung des zu bewertenden Arzneimittels statt. Für den direkten Vergleich wird im Dossier somit die oben erwähnte aktivkontrollierte Studie mit dem Komparator Glipizid herangezogen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung der Fixdosiskombination Saxagliptin+Metformin (A12-16, vom 13.02.2013) wurde diese Literaturrecherche und Meta-Analyse vom IQWiG als nicht hinreichend kritisiert. Es wurde gefordert ohne Einschränkung des Publikationsdatums zu suchen, die analysierten Studien sollten im zu untersuchenden Anwendungsgebiet (Add-on zu Metformin) erfolgt sein und die Studiendauer sollte mindestens 24 Wochen betragen haben.

Die Recherche wurde daraufhin mit den vom IQWiG geforderten Kriterien wiederholt. Diese Literaturrecherche (20. Februar 2013) erzielte insgesamt 4252 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ( $n=1429$ ) wurden die verbleibenden 2823 Publikationen gemäß den geänderten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Mindeststudiendauer 24 Wochen, nur Studien im Anwendungsgebiet). Nach Titel und Abstract wurden 2804 Treffer ausgeschlossen, nach Volltextscreening wurden alle verbleibenden 19 Studien ausgeschlossen. Es liegen keine Studien für das Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin vor (d. h. Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind), die alle geforderten Einschlusskriterien erfüllen (AMS GmbH, 2013b). Ein Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid bzw. Glibenclamid in diesem Anwendungsgebiet ist daher mit der vorliegenden Recherche nicht möglich.

Indirekter Vergleich über Brückenkompator Saxagliptin:

In einem zweiten Ansatz wurde über einen indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator Saxagliptin die Gleichwertigkeit des Sulfonylharnstoffs Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid untersucht (AMS GmbH, 2013a). Darin wurde gezeigt, dass es auf Basis der existierenden Datenlage keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Glipizid und den zwei weiteren Vertretern aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, Glibenclamid und Glimepirid, gibt. Für den Vergleich von Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid/Glibenclamid über den Brückenkompator Metformin+Saxagliptin wurde eine bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche durchgeführt.

Die bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche ergaben 2 relevante RCT (Studie D1680C00001, entspricht Göke et al., 2010 und Studie D1680L00002), wobei es sich bei beiden Treffern um Studien von BMS / AZ handelt.

Beide Studien waren internationale, multizentrische, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte randomisierte Studien, die innerhalb der letzten 6 Jahre durchgeführt wurden. Daher orientierten sich beide Studien im Therapieschema an den gleichen Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2. Beide Studien verglichen Metformin+Saxagliptin mit Metformin+einem Sulfonylharnstoff. Der Sulfonylharnstoff wurde in beiden Studien gemäß Fachinformation titriert.

Abgesehen vom Einschlusskriterium „Alter“, stimmten die Ein- und Ausschlusskriterien in beiden Studien überein. Da in der Studie D1680L00002 nur Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen wurden, wurden für den indirekten Vergleich nur die Patienten  $\geq 65$  Jahre der Studie D1680C00001 berücksichtigt. Somit konnte der indirekte Vergleich mit einer vergleichbaren Patientenpopulation durchgeführt werden.

Die betrachteten Endpunkte sind in beiden Studien in ihren Operationalisierungen valide und vergleichbar, daher haben die Resultate des indirekten Vergleiches eine hohe Aussagekraft.

**Ergebnisse des indirekten Vergleiches:**

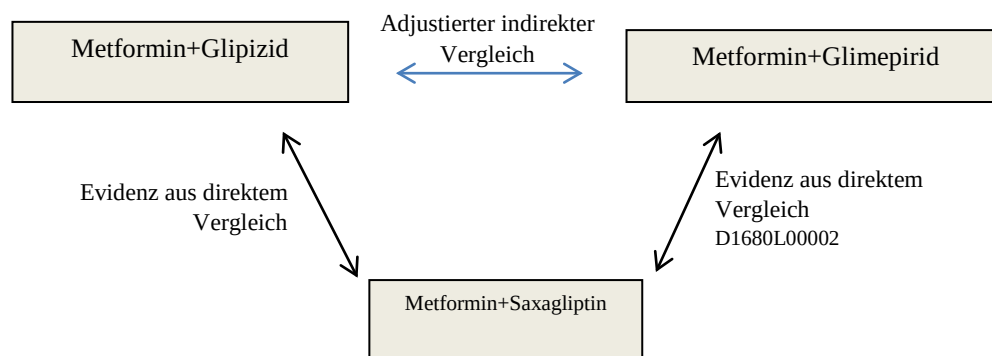
Folgende in den Studien präspezifizierten Endpunkte wurden in beiden Studien berichtet und für den indirekten Vergleich herangezogen:

- Ausmaß der Blutzuckerkontrolle
- Hyoglykämien (patientenberichtet und bestätigt)
- Gewichtsveränderung
- Unterwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse
  - Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

### o Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Damit der indirekte Vergleich anhand einer vergleichbaren Patientenpopulation durchgeführt werden konnte, wurde der Vergleich nur mit den über 65-Jährigen durchgeführt. Hierfür wurde die Subpopulation (der über 65-Jährigen) der D1680C00001 betrachtet. Der indirekte Vergleich wird für alle Endpunkte nach 52-wöchiger Behandlungsdauer dargestellt.

Folgendes Netzwerk wird für den indirekten Vergleich für alle Endpunkte verwendet:



### Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c):

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in beiden Studien anhand der Differenz der HbA1c-Werte (in %) in Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt.

Tabelle 3-D: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65-Jährigen)

| Studie                                                                     | Arzneimittel<br>N / Mittelwert / SE |       |       | Brückenkompator<br>N / Mittelwert / SE |       |       | Unterschied Mittelwert (SE)<br>[95%-KI] |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------|-------|-------|-----------------------------------------|
| <b>D1680C00001</b>                                                         | <b>Metformin+Glipizid</b>           |       |       | <b>Metformin+Saxagliptin</b>           |       |       |                                         |
| 52 Wochen                                                                  | 112                                 | -0,84 | 0,077 | 105                                    | -0,64 | 0,079 | -0,20 (0,110)<br>[-0,41;0,02]           |
| <b>D1680L00002</b>                                                         | <b>Metformin+Glimepirid</b>         |       |       | <b>Metformin+Saxagliptin</b>           |       |       |                                         |
| 52 Wochen                                                                  | 345                                 | -0,64 | 0,036 | 353                                    | -0,44 | 0,036 | -0,20 (0,051)<br>[-0,30;0,10]           |
| <b>Indirekte Vergleich: Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid</b> |                                     |       |       |                                        |       |       | <b>0,00 [-0,24;0,24]</b>                |

Der indirekte Vergleich bezüglich des Endpunktes Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) zeigt keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer der beiden Sulfonylharnstoffe.

## Hypoglykämien:

Der Endpunkt „Patientenberichtete Hypoglykämien“ wurden in beiden Studien gleich operationalisiert. Es wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb einer 52-wöchigen Behandlungsphase mittels eines von den Patienten geführten Tagebuchs erhoben.

Tabelle 3-E: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien- indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65 Jährigen)

| Studie                                                                     | Arzneimittel<br>N / n (%)   | Brückenkompator<br>N / n (%) | Risikodifferenz<br>[95%-KI]  |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>D1680C00001</b>                                                         | <b>Metformin+Glipizid</b>   | <b>Metformin+Saxagliptin</b> |                              |
| 52 Wochen                                                                  | 113 45 (39,8)               | 106 2 (1,9)                  | 0,38 (0,0479)<br>[0,29;0,47] |
| <b>D1680L00002</b>                                                         | <b>Metformin+Glimepirid</b> | <b>Metformin+Saxagliptin</b> |                              |
| 52 Wochen                                                                  | 359 125 (34,8)              | 359 21 (5,8)                 | 0,29 (0,0280)<br>[0,23;0,34] |
| <b>Indirekte Vergleich: Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid</b> |                             |                              | <b>0,09 [-0,02;0,20]</b>     |

Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien konnte kein Vorteil im indirekten Vergleich zwischen Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen gezeigt werden.

Zusätzlich wurde noch der Endpunkt „Bestätigte Hypoglykämien“ in beiden Studien erfasst. In Studie D1680C00001 wurde dieser als Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL) erhoben. In Studie D1680L00002 mussten die Patienten einen Blutzuckerwert  $\leq 54$  mg/dL erreichen.

Tabelle 3-F: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien - indirekter Vergleich (Patientenpopulation der über 65-Jährigen)

| Studie                                                                      | Arzneimittel<br>N / n (%)   | Brückenkompator<br>N / n (%) | Risikodifferenz<br>[95%-KI]  |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>D1680C00001</b>                                                          | <b>Metformin+Glipizid</b>   | <b>Metformin+Saxagliptin</b> |                              |
| 52 Wochen                                                                   | 113 15 (13,3)               | 106 0 (0,0)                  | 0,13 (0,0328)<br>[0,07;0,20] |
| <b>D1680L00002</b>                                                          | <b>Metformin+Glimepirid</b> | <b>Metformin+Saxagliptin</b> |                              |
| 52 Wochen                                                                   | 359 51 (14,2)               | 359 3 (0,8)                  | 0,13 (0,0190)<br>[0,10;0,17] |
| <b>Indirekte Vergleich: Metformin+Glipizid versus Metformin+ Glimepirid</b> |                             |                              | <b>0,00 [-0,08;0,07]</b>     |



Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien wurde im indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied gefunden.

Gewichtsveränderung:

Die Gewichtsveränderung wurde in beiden Studien anhand der Differenz des Körpergewichts (in kg) in Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt.

Tabelle 3-G: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekter Vergleich  
(Patientenpopulation der über 65-Jährigen)

| Studie                                                                     | Arzneimittel<br>N / Mittelwert* / SE |      |       | Brückenkomparator<br>N / Mittelwert* / SE |       |       | Unterschied Mittelwert<br>(SE)<br>[95%-KI] |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------|-------|-------------------------------------------|-------|-------|--------------------------------------------|
| <b>D1680C00001</b>                                                         | <b>Metformin+Glipizid</b>            |      |       | <b>Metformin+Saxagliptin</b>              |       |       |                                            |
| 52 Wochen                                                                  | 112                                  | 0,69 | 0,338 | 105                                       | -1,42 | 0,349 | 2,11(0,485)<br>[1,16;3,06]                 |
| <b>D1680L00002</b>                                                         | <b>Metformin+Glimepirid</b>          |      |       | <b>Metformin+Saxagliptin</b>              |       |       |                                            |
| 52 Wochen                                                                  | 349                                  | 0,98 | 0,239 | 356                                       | -0,81 | 0,239 | 1,79 (0,3380)<br>[1,13;2,45]               |
| <b>Indirekte Vergleich: Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid</b> |                                      |      |       |                                           |       |       | <b>0,32 [-0,84;1,48]</b>                   |

Der indirekte Vergleich Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid ergab keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer der beiden Sulfonylharnstoffe.

Unerwünschte Ereignisse:

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in beiden Studien gemäß den Good Clinical Practice (GCP) Standards über die gesamte Studiendauer hinweg.

Es wurden jeweils die Patienten, die mindestens ein unerwünschtes oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten, oder die Patienten, die die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben, gezählt.

Tabelle 3-H: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich  
(Patientenpopulation der über 65-Jährigen)

| Studie                | N   | Gesamtrate<br>unerwünschter<br>Ereignisse, n (%) | Schwerwiegende<br>unerwünschte<br>Ereignisse, n (%) | Studienabbruch<br>aufgrund<br>unerwünschter<br>Ereignisse, n (%) |
|-----------------------|-----|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>D1680C00001</b>    |     |                                                  |                                                     |                                                                  |
| <b>Nach 52 Wochen</b> |     |                                                  |                                                     |                                                                  |
| Metformin+Glipizid    | 113 | 84 (74,3)                                        | 19 (16,8)                                           | 10 (8,8)                                                         |

| Studie                                                                                   | N   | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%) | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%) | Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Metformin+Saxagliptin                                                                    | 106 | 68 (64,2)                                  | 13 (12,3)                                     | 5 (4,7)                                                 |
| RD (SE) [95%-KI]                                                                         |     | 0,10 (0,0621)<br>[-0,02;0,22]              | 0,05 (0,0475)<br>[-0,05;0,14]                 | 0,04 (0,0337)<br>[-0,02;0,11]                           |
| <b>D1680L00002<sup>a</sup></b><br><b>Nach 52 Wochen</b>                                  |     |                                            |                                               |                                                         |
| Metformin+ Glimepirid                                                                    | 359 | 213 (59,3)                                 | 32 (8,9)                                      | 11 (3,1)                                                |
| Metformin+Saxagliptin                                                                    | 359 | 213 (59,3)                                 | 41 (11,4)                                     | 16 (4,5)                                                |
| RD (SE) [95%-KI]                                                                         |     | 0,00 (0,0367)<br>[-0,07;0,07]              | -0,03 (0,0225)<br>[-0,07;0,02]                | -0,01 (0,0142)<br>[-0,04;0,01]                          |
| <b>Indirekte Vergleich (RD):<br/>Metformin+Glipizid versus<br/>Metformin+ Glimepirid</b> |     | <b>0,10 [-0,04;0,24]</b>                   | <b>0,08 [-0,02;0,18]</b>                      | <b>0,06 [-0,02;0,13]</b>                                |

<sup>a</sup> Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen

Weder bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, noch bei den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte der indirekte Vergleich signifikante Unterschiede.

Für keinen der betrachteten Endpunkte wurde somit anhand des indirekten Vergleiches ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Anhand dieser Ergebnisse konnte mittels der dargestellten Daten der Studien aus der Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt werden, dass es hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Glipizid im Vergleich zu Glimepirid keinen signifikanten Unterschied gibt. Insofern findet durch den direkten Vergleich der Wirkstoffkombinationen Saxagliptin und Metformin mit Glipizid und Metformin keine Verzerrung des zu bewertenden Arzneimittels statt und die Evidenz der Studie D1680C00001 kann für die Bewertung des Zusatznutzens von Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff herangezogen werden.

#### Patientenpopulation, die nicht für eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zu bedenken, dass es Patienten in der Zielpopulation von Saxagliptin gibt, bei denen Sulfonylharnstoffe aus unterschiedlichen Gründen nicht angewendet werden können. Dies wurde auch im stattgefundenen Beratungsgespräch mit dem G-BA erörtert (Klipper, 2012). Dabei wurde Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca (BMS/AZ) die Möglichkeit gegeben, im Rahmen des Dossiers diese Patienten als Patientengruppe mit Zusatznutzen gesondert darzustellen und zu

beschreiben. Ausgehend von den Fachinformationen zu den Sulfonylharnstoffen Glimepirid (Amaryl®) und Glibenclamid (Euglucon®N) bezieht sich diese Einschränkung hauptsächlich auf die am häufigsten bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachtete Nebenwirkung, die Hypoglykämie. Auch im zur Anhörung gestellten Entwurf seines Therapiehinweises (G-BA, 2010b), sieht der G-BA hinsichtlich geringerer Hypoglykämieraten einen Vorteil für DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen, der gerade bei hypoglykämiegefährdeten Patienten relevant ist.

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie werden in der Literatur höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzversagen, Schlaganfall bzw. transiente zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen), diabetische autonome Neuropathie, eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik bedingt durch Alter, Alkoholkonsum oder die Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker oder zentral wirksamer Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten beschrieben (Zammitt und Frier, 2005; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2008; Klausmann, 2010; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2010; Frier et al., 2011; Tschöpe D., 2011). Zudem sollte es bei Patienten, bei denen die Symptomatik einer Hypoglykämie zu einem erhöhten Risiko für die eigene Gesundheit oder die anderer Personen werden kann (z. B. Personen, die in großer Höhe arbeiten oder im Personen- oder Gütertransport tätig sind, sowie alleinstehende Personen), in Betracht gezogen werden, andere Wirkstoffe als Sulfonylharnstoffe zu verwenden.

Für die Patientengruppe, für die nach Metformin die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist, für die aber eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kommen insbesondere die DPP-4-Inhibitoren infrage (G-BA, 2008). Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) empfiehlt bei diesen Patienten, wenn die Behandlung mit Insulin noch nicht indiziert ist, die Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren oder Glitazonen (NICE, 2009). Der G-BA hat die Glitazone von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen. Er begründet dies mit dem deutlich belegten Schadenspotential der Glitazone (G-BA, 2010a). In einer ergänzenden Stellungnahme zu diesem Verordnungsausschluss erwähnt der G-BA bei Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko als alternative OAD zu Glitazonen Alpha-Glucosidasehemmer oder Gliptine (G-BA, 2010c). In Deutschland hat allerdings die Verordnung von Alpha-Glucosidasehemmern seit 1996 kontinuierlich abgenommen. Sie spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Mengel K., 2011).

Insofern ist bei der oben beschriebenen Teilpopulation nicht die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie anwendbar, sondern wie bereits im Beratungsgespräch mit dem G-BA von BMS/AZ angemerkt, die Kombination aus Metformin und einem anderen zugelassenen DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin), da diese – in Ermangelung weiterer relevanter Therapiealternativen – die eigentlich pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimittel für Saxagliptin sind. (Anmerkung: der Wirkstoff Linagliptin ist in Deutschland nicht im Verkehr).

Da der Wirkstoff Sitagliptin in Deutschland aufgrund des höchsten Marktanteils unter den DPP-4-Inhibitoren die größte Bedeutung hat, kann dieser Wirkstoff für die beschriebene Subgruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen. (Arzneiverordnungsreport 2012)

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen die Anforderung sowie das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA.

Zum Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe Glipizid, Glibenclamid und Glimepirid wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT in den drei Datenbanken Medline, Embase und Cochrane durchgeführt (AMS GmbH, 2012; AMS GmbH, 2013b). Die Vorgehensweise ist im Folgenden zusammengefasst.

#### **Aktualisierte Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT), die Glipizid mit Glibenclamid und/oder Glimepirid vergleichen:**

##### **Aufgabenstellung**

Ziel der vorliegenden systematischen bibliografischen Literaturrecherche war es, Studien zu identifizieren, die die therapeutische Gleichwertigkeit von Glipizid und Glimepirid bzw. Glipizid und Glibenclamid durch einen direkten Vergleich zeigen.

Für den Vergleich sollen nur solche Studien herangezogen werden, die diese Gleichwertigkeit in der Patientenpopulation für das Anwendungsgebiet Add-on to Metformin zeigen, d. h. bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.

Suchstrategien für die bibliografische Literaturrecherche:

OVID: Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 20. Februar 2013

|                        |                                                                                                                                                        |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE(R) without Revisions                                                                                                                           |
| <b>Suchoberfläche</b>  | OVID                                                                                                                                                   |
| <b>Datum der Suche</b> | 20.02.2013                                                                                                                                             |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Februar 2013 Woche 1                                                                                                                          |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) |

| #  | Suchbegriffe                        | Ergebnis |
|----|-------------------------------------|----------|
| 1  | exp Diabetes Mellitus/              | 287649   |
| 2  | diabetes mellitus.mp.               | 266854   |
| 3  | T2DM.mp.                            | 3779     |
| 4  | NIDDM.mp.                           | 6637     |
| 5  | diabetes*.mp.                       | 350817   |
| 6  | 1 or 2 or 3 or 4 or 5               | 375935   |
| 7  | Glyburide/                          | 5390     |
| 8  | glibenclamid*.mp.                   | 6325     |
| 9  | euglucon.mp.                        | 20       |
| 10 | normoglucon.mp.                     | 0        |
| 11 | glucobene.mp.                       | 1        |
| 12 | dia-eptal.mp.                       | 0        |
| 13 | glyburid*.mp.                       | 5773     |
| 14 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 8457     |
| 15 | glimepirid*.mp.                     | 724      |
| 16 | amaryl.mp.                          | 25       |
| 17 | 15 or 16                            | 725      |
| 18 | Glipizide/                          | 612      |
| 19 | glipizid*.mp.                       | 886      |
| 20 | glucotrol.mp.                       | 9        |
| 21 | glibenese.mp.                       | 7        |
| 22 | minidiab.mp.                        | 7        |
| 23 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22          | 889      |
| 24 | 14 or 17 or 23                      | 9519     |
| 25 | 6 and 24                            | 3208     |
| 26 | randomized controlled trial.pt.     | 337625   |
| 27 | randomized.mp.                      | 484492   |
| 28 | placebo.mp.                         | 138800   |
| 29 | 26 or 27 or 28                      | 527040   |

| #  | Suchbegriffe       | Ergebnis |
|----|--------------------|----------|
| 30 | 25 and 29          | 793      |
| 31 | limit 30 to humans | 786      |

OVID: Suchstrategie in EMBASE von 1947 bis heute am 20. Februar 2013

|                        |                                                                                                                                                        |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase                                                                                                                                  |
| <b>Suchoberfläche</b>  | OVID                                                                                                                                                   |
| <b>Datum der Suche</b> | 20.02.2013                                                                                                                                             |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 bis 19. Februar 2013                                                                                                                              |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) |

| #  | Suchbegriffe                                 | Ergebnis |
|----|----------------------------------------------|----------|
| 1  | exp diabetes mellitus/                       | 568628   |
| 2  | diabetes mellitus.mp.                        | 542951   |
| 3  | T2DM.mp.                                     | 8576     |
| 4  | NIDDM.mp.                                    | 8076     |
| 5  | exp non insulin dependent diabetes mellitus/ | 121926   |
| 6  | diabetes.mp.                                 | 614375   |
| 7  | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6                   | 649253   |
| 8  | exp glibenclamide/                           | 18880    |
| 9  | glyburide.mp.                                | 1700     |
| 10 | euglucon.mp.                                 | 465      |
| 11 | glibenclamid*.mp.                            | 20003    |
| 12 | normoglucon.mp.                              | 1        |
| 13 | glucobene.mp.                                | 7        |
| 14 | dia-eptal.mp.                                | 1        |
| 15 | glyburid*.mp.                                | 1704     |
| 16 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15   | 20173    |
| 17 | exp glimepiride/                             | 3944     |

| #  | Suchbegriffe               | Ergebnis |
|----|----------------------------|----------|
| 18 | glimepirid*.mp.            | 4090     |
| 19 | amaryl.mp.                 | 445      |
| 20 | 17 or 18 or 19             | 4090     |
| 21 | exp glipizide/             | 4321     |
| 22 | glipizid*.mp.              | 4485     |
| 23 | Glucotrol.mp.              | 349      |
| 24 | glibenese.mp.              | 171      |
| 25 | minidiab.mp.               | 150      |
| 26 | 21 or 22 or 23 or 24 or 25 | 4488     |
| 27 | 16 or 20 or 26             | 24253    |
| 28 | 7 and 27                   | 13092    |
| 29 | random*.tw.                | 807200   |
| 30 | double-blind*.tw.          | 144191   |
| 31 | placebo*.mp.               | 312254   |
| 32 | 29 or 30 or 31             | 1014794  |
| 33 | 28 and 32                  | 2775     |
| 35 | limit 33 to human          | 2591     |

Ovid: Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute am 12.September 2011

**Datenbankname** Cochrane  
**Suchoberfläche** OVID  
**Datum der Suche** 20.02.2013  
**Zeitsegment** CCTR93: 1948 to January 2013  
**Suchfilter** Es wurde kein Filter verwendet.

| # | Suchbegriffe           | Ergebnis |
|---|------------------------|----------|
| 1 | exp Diabetes Mellitus/ | 12233    |
| 2 | diabetes mellitus.mp.  | 14141    |
| 3 | T2DM.mp.               | 368      |
| 4 | NIDDM.mp.              | 930      |
| 5 | diabetes*.mp.          | 17934    |

|    |                                     |       |
|----|-------------------------------------|-------|
| 6  | 2 or 3 or 4 or 5                    | 18005 |
| 7  | Glyburide/                          | 457   |
| 8  | glibenclamid*.mp.                   | 525   |
| 9  | glyburid*.mp.                       | 514   |
| 10 | euglucon.mp.                        | 15    |
| 11 | normoglucon.mp.                     | 0     |
| 12 | glucobene.mp.                       | 0     |
| 13 | dia-eptal.mp.                       | 0     |
| 14 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 727   |
| 15 | glimepirid*.mp.                     | 208   |
| 16 | amaryl.mp.                          | 14    |
| 17 | 15 or 16                            | 209   |
| 18 | Glipizide/                          | 127   |
| 19 | glipizid*.mp.                       | 194   |
| 20 | glucotrol.mp.                       | 4     |
| 21 | glibenese.mp.                       | 3     |
| 22 | minidiab.mp.                        | 2     |
| 23 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22          | 196   |
| 24 | 14 or 17 or 23                      | 1049  |
| 25 | 6 and 24                            | 875   |

#### Selektion der Literatur:

Um einen Überblick über die gesamte Evidenz zur Fragestellung zu erhalten, wurden alle Studien eingeschlossen, die die genannten Einschlusskriterien erfüllen. Dabei wurde die Studiendauer im Vergleich zur ursprünglich durchgeführten Suche auf  $\geq 24$  Wochen festgelegt um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer zu gewährleisten. Die Relevanz für das Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin wurde zunächst nicht berücksichtigt.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 20. Februar 2013 erzielte insgesamt 4252 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=1429) wurden die verbleibenden 2823 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

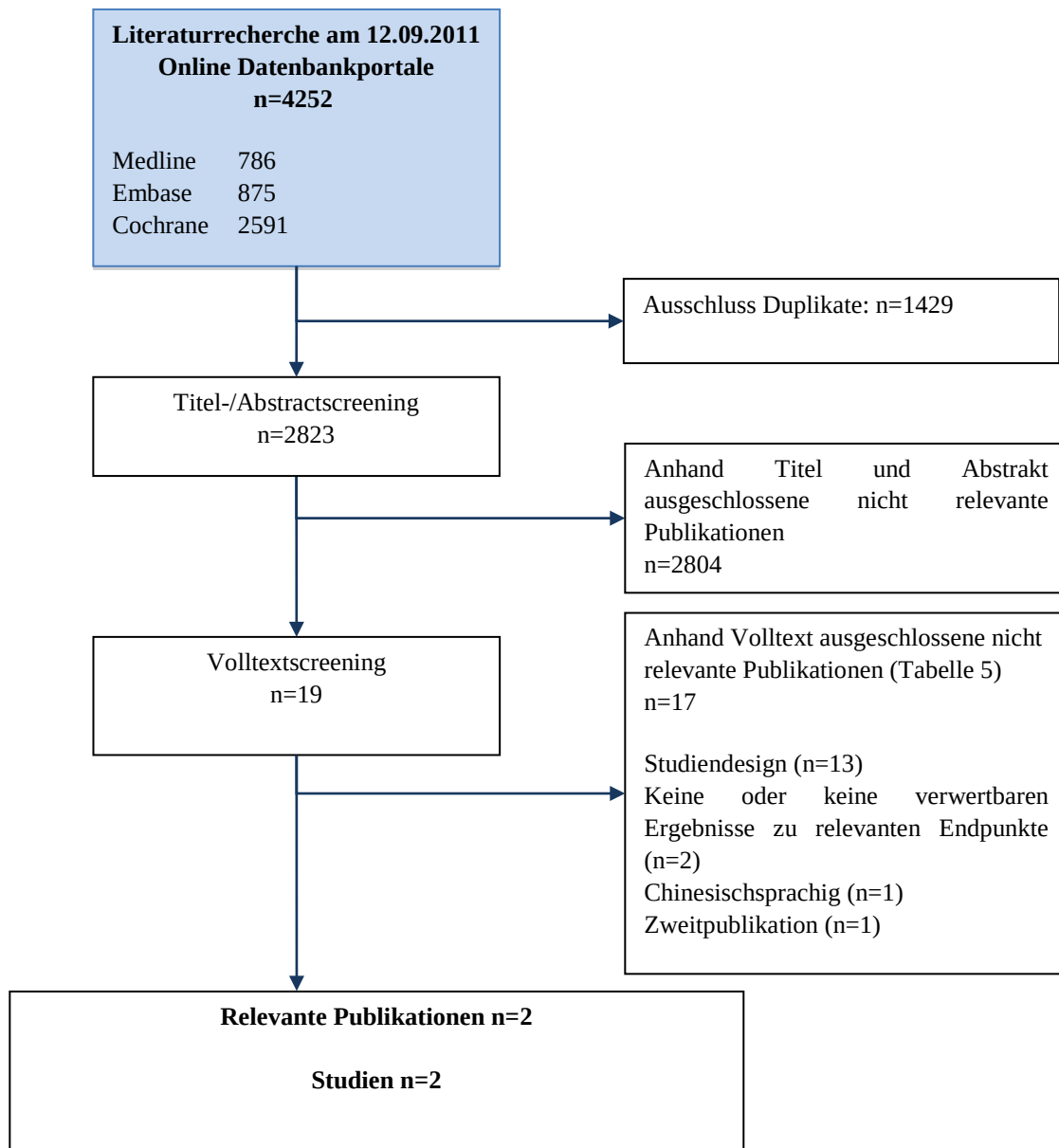
Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Publikationen aus der Literaturrecherche:



| Kategorie                 | Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patienten                 | Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) beiderlei Geschlechts mit Diabetes Mellitus Typ 2                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Intervention              | Alle Studien, die den Sulfonylharnstoff Glipizid mit Glimepirid und/oder Glibenclamide vergleichen. Allgemeine Vergleiche aller OAD <sup>1</sup> wurden ausgeschlossen. Studien mit Glipizid GITS <sup>2</sup> wurden ausgeschlossen.                                                                                                                                            |
| Endpunkte                 | Mindestens einen der Endpunkte: HbA1c <sup>3</sup> , Hypoglykämie, Gewicht, Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse), kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität <sup>4</sup> |
| Studientyp                | Randomisierte-kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Studiendauer              | $\geq 24$ Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Veröffentlichungszeitraum | Nicht eingeschränkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

<sup>1</sup>OAD: Orales Antidiabetikum<sup>2</sup>GITS: *Gastrointestinal Therapeutic System* (Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung)<sup>3</sup>HbA1c: glykiertes Hämoglobin<sup>4</sup>Die Endpunkte wurden erst auf Volltextebene berücksichtigt

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 2804 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 19 verbleibenden Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 17 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen.



Medline 786  
Embase 875  
Cochrane 2591

Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien die Glipizid mit Glibenclamid und/oder Glimepirid vergleichen

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Angabe des Ausschlussgrunds:

|   | <b>Im Volltext ausgeschlossene Publikation</b>                                                                                                                          | <b>Grund</b>                  |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Johannessen, A. and Fagerberg, S. E. 1973. Glipizide, a new oral antidiabetic agent (report of a controlled clinical study in Sweden). Diabetologia Suppl. to 9, 339-47 | Studiendauer 3 Monate pro Arm |

|   | <b>Im Volltext ausgeschlossene Publikation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Grund</b>                                                                          |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | Kilo, C., Meenan, A. and Bloomgarden, Z. 1992. Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clinical Therapeutics 14 (6), 801-12                                                                                                                                                                  | Studiendauer 8 bis 18 Wochen                                                          |
| 3 | Rosenstock, J., Corrao, P. J., Goldberg, R. B. and Kilo, C. 1993. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clinical Therapeutics 15 (6), 1031-40                                                                                                         | Behandlungsdauer 4 Monate                                                             |
| 4 | McIntyre, H. D., Ma, A., Bird, D. M., Patterson, C. A. and Cameron, D. P. 1992. Chronic sulfonylurea therapy augments basal and meal-stimulated insulin secretion while attenuating insulin responses to sulfonylurea per se. Diabetes Care 15 (11), 1534-40                                                                                               | Studiendauer 4 Wochen pro Arm                                                         |
| 5 | Persson, G. 1973. Clinical study with glipizide, a new oral antidiabetic drug. Diabetologia Suppl. to 9, 348-50                                                                                                                                                                                                                                            | Studiendauer 2 bzw. 3 Monate pro Arm<br><br>Keine Glimepirid- oder Glibenclamidgruppe |
| 6 | Mu, P. W., Chen, Y. M., Lu, H. Y., Wen, X. Q., Zhang, Y. H., Xie, R. Y., Shu, J., Wang, M. M. and Zeng, L. Y. 2012. Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 28 (3), 236-240 | Keine Glipizidgruppe                                                                  |
| 7 | Adetuyibi, A. and Ogundipe, O. O. 1977. A comparative trial of glipizide, glibenclamide and chlorpropamide in the management of maturity-onset diabetes mellitus in nigerians. Current Therapeutic Research Clinical and Experimental 21 (4), 485                                                                                                          | Studiendauer 16 Wochen                                                                |
| 8 | Kilo, C. 1988. Multicenter comparison of glyburide and glipizide in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clinical Therapeutics 10 (3), 294-302                                                                                                                                                                                        | Studiendauer 15 bis 19 Wochen                                                         |

|    | <b>Im Volltext ausgeschlossene Publikation</b>                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Grund</b>                                                                        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | Raz, I., Gilhar, D. and Hoffman, A. 1994. Prolonged response to glibenclamide in NIDDM patients in a normoglycemic state. Israel Journal of Medical Sciences 30 (10), 775-8                                                                                                                | Studiendauer 1 Tag pro Arm                                                          |
| 10 | Mizroch, S., Johansen, K. and Camerini-Davalos, R. A. 1984. Glipizide for reversal of early diabetic microangiopathy. New England Journal of Medicine 310 (21), 1389-1390                                                                                                                  | Keine RCT                                                                           |
| 11 | Groop, L., Groop, P. H., Stenman, S., Saloranta, C., Totterman, K. J., Fyhrquist, F. and Melander, A. 1987. Comparison of pharmacokinetics, metabolic effects and mechanisms of action of glyburide and glipizide during long-term treatment. Diabetes Care 10 (6), 671-8                  | Keine RCT                                                                           |
| 12 | Harrower, A. D. and Wong, C. 1990. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. Diabetes Research 13 (1), 19-21                                                                                                                                    | Keine relevanten Endpunkte                                                          |
| 13 | Frederiksen, P. K. and Mogensen, E. F. 1982. A clinical comparison between glipizide (Glibenese ) and glibenclamide (Daonil) in the treatment of maturity onset diabetes: A controlled double-blind cross-over study. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental 32 (1), 1-7 | Studiendauer 4 Monate pro Arm                                                       |
| 14 | Harrower, A. D. 1991. Efficacy of gliclazide in comparison with other sulphonylureas in the treatment of NIDDM. Diabetes research and clinical practice 14 (2), S65-S68                                                                                                                    | Die Publikation gibt Ergebnisse dreier bereits einzeln publizierter Studien wieder. |
| 15 | Shaw, K. M., Wheeley St, M. G., Campbell, D. B. and Ward, J. D. 1985. Home blood glucose monitoring in non-insulin-dependent diabetics: The effect of gliclazide on blood glucose and weight control, a multicentre trial. Diabetic Medicine 2 (6), 484-490                                | Keine RCT                                                                           |

|    | <b>Im Volltext ausgeschlossene Publikation</b>                                                                                                                                                                                                                               | <b>Grund</b>                                           |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 16 | Mao, L. and Wang, B. S. 2002. [Clinical observation of second formula of diabetes plus Glipizide in treating patients of type 2 diabetes]. Journal of New Chinese Medicine 34 (2), 34-35                                                                                     | Publikation in chinesischer Sprache                    |
| 17 | Birkeland, K. I., Furuseth, K., Melander, A., Mowinckel, P. and Vaaler, S. 1994. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 17 (1), 45-9 | Keine verwertbaren Ergebnisse zu relevanten Endpunkten |

Liste der als relevant identifizierten Studien (unabhängig vom Anwendungsgebiet):

|   | <b>Eingeschlossene Publikationen</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | Harrower, A. D. 1985. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. Current Medical Research & Opinion 9 (10), 676-80                                                                                          |
| 3 | Kitabchi, A. E., Kaminska, E., Fisher, J. N., Sherman, A., Pitts, K., Bush, A. and Bryer-Ash, M. 2000. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. American Journal of the Medical Sciences 319 (3) 143-8 |

Suche in Studienregistern

#### Suchstrategien:

|                        |                                                                                                                                     |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                                  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>                   |
| <b>Datum der Suche</b> | 19.2.2013                                                                                                                           |
| <b>Suchstrategie</b>   | Diabetes [Condition]<br>AND glimepiride OR glibenclamide OR glipizide [Intervention]<br>AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase] |
| <b>Treffer</b>         | 183                                                                                                                                 |

|                        |                                                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP                                                                                                           |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>         |
| <b>Datum der Suche</b> | 19.2.2013                                                                                                           |
| <b>Suchstrategie</b>   | Diabetes [Condition]<br>AND glimepiride OR glibenclamide OR glipizide [Intervention]<br>AND ALL [Recruitment stats] |
| <b>Treffer</b>         | 254                                                                                                                 |

### Ergebnisse:

Die Studien aus der Suche in Studienregistern wurden nach den gleichen Kriterien selektiert wie die Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche. Keine der gefundenen Studien erfüllt die genannten Einschlusskriterien.

Eine weitere Recherche in den gleichen Datenbanken wurde durchgeführt zur Erstellung des adjustierten, indirekten Vergleichs:

**Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT) die über den Brückenkomparator Metformin und Saxagliptin einen indirekten Vergleich zwischen Glipizid und Glibenclamid bzw. Glimepirid erlauben (AMS GmbH, 2013a):**

### Einschlusskriterien der Literaturrecherche:

#### *Population*

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ-2, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

#### *Intervention*

Behandlung mit Saxagliptin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich Saxagliptin 5 mg) als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin. Die Dosierung von 2,5 mg spielt in der Indikation keine Rolle, da niereninsuffiziente Patienten in der Regel kein Metformin erhalten können.

#### *Vergleichstherapie*

Die Vergleichstherapie war die Behandlung mit Glipizid, Glibenclamid oder Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin.

### *Endpunkte*

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet sein:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Folgekomplikationen und Mortalität
  - o Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - o Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - o Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
  - o Gesamtmortalität
  - o Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
  - o Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
  - o Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare Komata
- Stationäre Behandlungen

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele.

Darüber hinaus dienen Angaben zum glykiertem Hämoglobin (HbA1c)-Wert als Maß für die Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

### *Studientyp*

Die relevanten Endpunkte sind einer Untersuchung durch randomisierte klinische Studien (RCT) zugänglich. Da dieser Studientyp die höchste Ergebnissicherheit aufweist, wurde die Recherche auf Studien dieses Typs beschränkt.

### *Studiendauer*

Die Studiendauer muss mindestens 24 Wochen betragen.

## Tabellarische Übersicht:

Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen von Metformin plus Humaninsulin bei manifestem Typ 2 Diabetes mellitus:

|                     | <b>Einschlusskriterien</b>                                                                                                                                           | <b>Ausschlusskriterien</b>                                         |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die durch Metformin-Monotherapie, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren | Patienten mit anderen Diabetes-Typen<br>tierexperimentelle Studien |
| Intervention        | Behandlung mit Glipizid, Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin                                                                                   | Andere Kombinations- oder Monotherapien                            |
| Vergleichstherapie  | Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit Metformin                                                                                                              |                                                                    |
| Endpunkte           | Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden.                                                                        |                                                                    |
| Studientypen        | RCT                                                                                                                                                                  | Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports          |
| Studiendauer        | 24 Wochen                                                                                                                                                            |                                                                    |
| Publikationstyp     | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht                    |                                                                    |

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials



## Suchstrategien

### Suchstrategien - Bibliographische Literaturrecherche

DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013:

Datenbankname      Embase  
 Suchoberfläche      DIMDI  
 Datum der Suche      04.02.2013  
 Zeitsegment      1947 bis 2013 Woche 6  
 Suchfilter      Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-  
*Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*  
 (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | EM47                                                                                                                                                                                                                                | 26336326 |
| 2  | FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")                                                                                                    | 504987   |
| 3  | CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN- DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS,NON INSULIN DEPENDENT") | 371230   |
| 4  | FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")                                                                                                                                                                | 109840   |
| 5  | FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")                                                                                                                                                                     | 4794     |
| 6  | 2 OR 3 OR 4 OR 5                                                                                                                                                                                                                    | 505210   |
| 7  | FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")                                                                                                                                  | 840      |
| 8  | FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")                                                                                                                                                      | 807      |
| 9  | 7 OR 8                                                                                                                                                                                                                              | 840      |
| 10 | 6 AND 9                                                                                                                                                                                                                             | 760      |
| 11 | random?/(Ti;Ab)                                                                                                                                                                                                                     | 688304   |
| 12 | double-blind?/(Ti;Ab)                                                                                                                                                                                                               | 126127   |
| 13 | placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?                                                                                                                                                                                                  | 283534   |

|    |                                                   |         |
|----|---------------------------------------------------|---------|
| 14 | 11 OR 12 OR 13                                    | 886060  |
| 15 | 10 AND 14                                         | 339     |
| 16 | (15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch | 334     |
| 17 | DT=Review                                         | 1852670 |
| 18 | 16 NOT 17                                         | 127     |
| 19 | 18 NOT SU=Medline                                 | 125     |

DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013:

**Datenbankname** Medline Direct

**Suchoberfläche** DIMDI

**Datum der Suche** 04.02.2013

**Zeitsegment** 1950 bis 2013 Woche 6

**Suchfilter** Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-  
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity  
(Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | ME60                                                                                                                                                                                                                                                | 22474774 |
| 2  | FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")                                                                                                                    | 324074   |
| 3  | CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2") | 156068   |
| 4  | FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")                                                                                                                                                                                | 75791    |
| 5  | FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")                                                                                                                                                                                     | 4687     |
| 6  | 2 OR 3 OR 4 OR 5                                                                                                                                                                                                                                    | 324588   |
| 7  | FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")                                                                                                                                                  | 192      |
| 8  | FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")                                                                                                                                                                      | 13       |
| 9  | 7 OR 8                                                                                                                                                                                                                                              | 192      |
| 10 | 6 AND 9                                                                                                                                                                                                                                             | 156      |

|    |                                                   |        |
|----|---------------------------------------------------|--------|
| 11 | DT=Randomized controlled trial                    | 338147 |
| 12 | Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?        | 402275 |
| 13 | Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?              | 160072 |
| 14 | 11 OR 12 OR 13                                    | 632724 |
| 15 | 10 AND 14                                         | 65     |
| 16 | (15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch | 65     |

DIMDI Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 04. Februar 2013:

**Datenbankname** Cochrane

**Suchoberfläche** DIMDI

**Datum der Suche** 01.10.2012

**Zeitsegment** CCTR93: 1948 bis 2012 Woche 40

**Suchfilter** Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

| #  | Suchbegriffe                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | CCTR93                                                                                                                                                                                                                                             | 677775   |
| 2  | FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")                                                                                                                   | 16502    |
| 3  | CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETESMELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2") | 8872     |
| 4  | FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")                                                                                                                                                                               | 6876     |
| 5  | FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")                                                                                                                                                                                    | 368      |
| 6  | 2 OR 3 OR 4 OR 5                                                                                                                                                                                                                                   | 16584    |
| 7  | FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")                                                                                                                                                 | 23       |
| 8  | FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")                                                                                                                                                                     | 2        |
| 9  | 7 OR 8                                                                                                                                                                                                                                             | 23       |
| 10 | 6 AND 9                                                                                                                                                                                                                                            | 19       |
| 11 | (10) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch                                                                                                                                                                                                  | 19       |

*Suchstrategien – Suche in Studienregistern:*

|                        |                                                                                                                                         |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                                      |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>                       |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.1.2013                                                                                                                               |
| <b>Suchstrategie</b>   | Diabetes mellitus [Condition]<br>AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention]<br>AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase] |
| <b>Treffer</b>         | 40                                                                                                                                      |

|                        |                                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP                                                                                                               |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>             |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.1.2013                                                                                                               |
| <b>Suchstrategie</b>   | Diabetes mellitus [Condition]<br>AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention]<br>AND ALL [Recruitment stats] |
| <b>Treffer</b>         | 38                                                                                                                      |

*Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel:*

|   | <b>Im Volltext ausgeschlossene Publikationen</b>                                                                                                                                                                                                                          | <b>Grund</b>                                             |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1 | Saxagliptin (Onglyza) for type 2 diabetes. 2009. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 51, 85-86.                                                                                                                                                                     | Keine RCT                                                |
| 2 | FAIRMAN, K. A. & CURTISS, F. R. 2009. Call for comparative effectiveness research: lowering A1c with sitagliptin, saxagliptin, or cinnamon. United States.                                                                                                                | Keine RCT                                                |
| 3 | FONSECA, V., ZHU, T., KARYEKAR, C. & HIRSHBERG, B. 2012. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. Diabetes, obesity & metabolism, 14, 365-71.                                                                                   | Falsche Intervention (Saxagliptin Add-on Metformin XR)   |
| 4 | FREEMAN, M. K. & FREEMAN, M. K. 2011. Efficacy and safety of linagliptin (Tadjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus. P and T, 36, 807-812.                                                                                                                        | Keine RCT                                                |
| 5 | GOLDENBERG, M. M. & GOLDENBERG, M. M. 2009. Pharmaceutical approval update. P and T, 34, 569-574.                                                                                                                                                                         | Keine RCT                                                |
| 6 | JADZINSKY, M., PFÜTZNER, A., PAZ-PACHECO, E., XU, Z., ALLEN, E., CHEN, R. & INVESTIGATORS, C. V. 2009. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a | Falsche Patientenpopulation (behandlungsnaive Patienten) |

|    | Im Volltext ausgeschlossene Publikationen                                                                                                                                                                                                                                                           | Grund                                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | randomized controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism, 11, 611-22.                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           |
| 7  | PFÜTZNER, A., PAZ-PACHECO, E., ALLEN, E., FREDERICH, R., CHEN, R. & INVESTIGATORS, C. V. 2011. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. Diabetes, obesity & metabolism, 13, 567-76.                | Falsche Patientenpopulation (behandlungsnaive Patienten)                                                  |
| 8  | SCHEEN, A. J., RADERMECKER, R. P., SCHEEN, A. J. & RADERMECKER, R. P. 2010. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. <i>The Lancet</i> , 375, 1410-1412.                                                                                                                       | Keine RCT                                                                                                 |
| 9  | SCHMITZ, O. & SCHMITZ, O. 2008. The GLP-1 concept in the treatment of type 2 diabetes - Still standing at the gate of dawn? <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 93, 375-377.                                                                                                  | Keine RCT                                                                                                 |
| 10 | WHALEN, K., ONGE, E. S., WHALEN, K. & ONGE, E. S. 2010. Saxagliptin (onglyza) for type 2 diabetes mellitus. <i>American Family Physician</i> , 81, 1483-1484.                                                                                                                                       | Keine RCT                                                                                                 |
| 11 | DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. <i>Diabetes Care</i> , 32, 1649-1655.                                              | Placebo-kontrollierte-Studie; erlaubt keinen Vergleich zwischen Glipizid und Glimepirid bzw. Glibenclamid |
| 12 | Yang, W., Pan, C. Y., Tou, C., et al. 2011. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. <i>Diabetes Research &amp; Clinical Practice</i> , 94, 217-224.                                                     | Placebo-kontrollierte-Studie; erlaubt keinen Vergleich zwischen Glipizid und Glimepirid bzw. Glibenclamid |
| 13 | Scheen, A. J., Charpentier, G., Ostgren, C. J., et al. 2010. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> , 26, 540-9. | Placebo-kontrollierte-Studie; erlaubt keinen Vergleich zwischen Glipizid und Glimepirid bzw. Glibenclamid |

## Informationssynthese und -analyse

### *Beschreibung des Design und der Methodik der eingeschlossenen Studien und der Patientenpopulation*

Für alle eingeschlossenen relevanten RCT werden Detailinformation der Studie sowie die Patientencharakteristika der Studienpopulationen extrahiert.

Zur Charakterisierung der relevanten Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen wurden anhand des

Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategorielle Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler (SE) und entsprechende Mittelwertdifferenzen (MWD) bzw. Anteile berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikodifferenz als Effektmaß berechnet.

### *Indirekte Vergleiche*

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zum Vergleich Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid/Glibenclamid durchgeführt. Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen (Glenny et al., 2005).

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird mit Metformin+Saxagliptin als Brückenkomparator durchgeführt.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$\text{Var}(\ln \theta_{BC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

Das 95% Konfidenzintervall für  $\ln \theta_{BC}$  berechnet sich als

$$\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als  $\theta$  in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie das Hazard Ratio (HR). Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen.

## Ergebnisse

### *Bibliografische Literaturrecherche*

Um eine Beurteilung über die Vergleichbarkeit von Glipizid mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid oder Glimepirid zu ermöglichen wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Recherche sollte RCTs identifizieren, die Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid oder Glibenclamid bzw. Glimepirid miteinander vergleichen.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine sequentielle Suchstrategie implementiert. Die individuellen Suchstrategien sind im Folgenden dokumentiert.

Es wurden nur Humanstudien berücksichtigt. Die Einschränkung auf RCTs wurde mithilfe von validierten Filtern vorgenommen. Für die Suche wurde die Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet.

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 04.02.2013 nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin erzielte insgesamt 209 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=17) wurden die verbleibenden 192 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden 178 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 14 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 13 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen. Ausschlussgründe: es handelte sich nicht um eine randomisierte klinische Studie, falsche Intervention oder falsche Patientenpopulation, Placebo-kontrollierte Studien).

Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche 1 relevante Publikationen. Bei der identifizierten Studie handelt es sich um die Publikationen von (Göke et al., 2010).

In der Publikation von Göke et al. 2010 wird über die Ergebnisse der aktiv mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff kontrollierten Studie D1680C00001 berichtet. Für den vorliegenden Bericht werden die Daten des Studienberichtes verwendet.

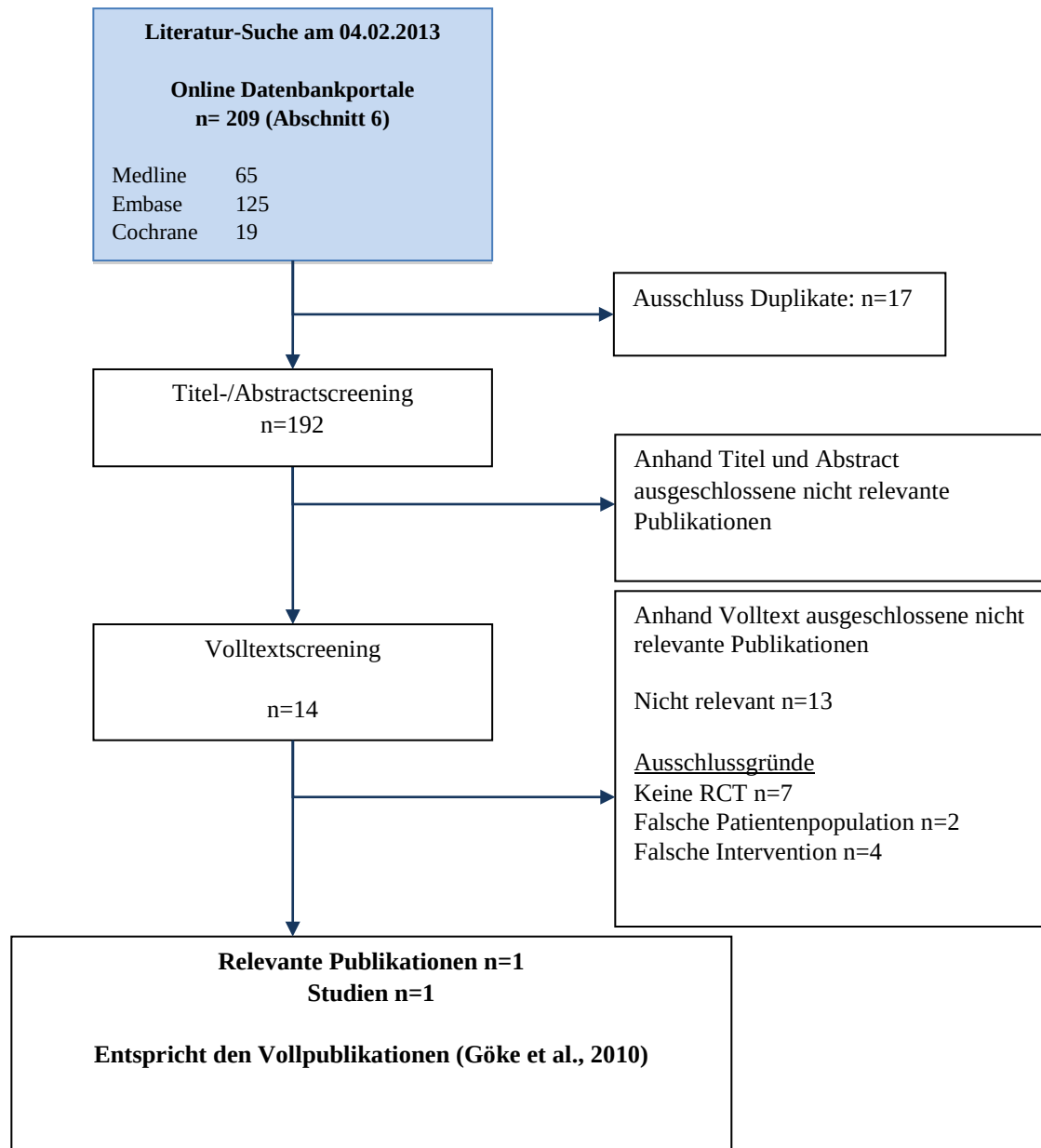


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



*Studien aus der Suche in Studienregistern*

Es wurde eine Suche in den öffentlich zugänglichen Studienregistern clinicaltrials.gov und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP der WHO) durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

| Studienbezeichnung                                                                                                                                                                                                       | Identifikationsorte<br>(Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )                                                       | Studie in Liste der<br>Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja / nein) | Studie durch<br>bibliografische<br>Literaturrecherche<br>identifiziert<br>(ja / nein / n. d. <sup>b</sup> ) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D1680C00001<br>(CV181054)                                                                                                                                                                                                | clinicaltrials.gov<br>[NCT00575588]<br>(ClinicalTrials.gov, 2012a)<br>WHO ICTRP<br>[EUCTR2007-003998-55-FI]<br>(ICTRP Search Portal, 2012b) | ja                                                                                                 | ja                                                                                                          |
| D1680L00002<br>(CV181090)                                                                                                                                                                                                | clinicaltrials.gov<br>[NCT01006603]<br>(ClinicalTrials.gov, 2012b)<br>WHO ICTRP<br>[EUCTR2009-012816-41-SE]<br>(ICTRP Search Portal, 2012a) | ja                                                                                                 | nein                                                                                                        |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. |                                                                                                                                             |                                                                                                    |                                                                                                             |

Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienkategorie                                                   |                                              |                             | verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>             |                                                                                                                |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienbericht<br>(ja/nein [Zitat])              | Registereintrag <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat])                                                              | Publikation<br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                    |                                              |                             |                                                  |                                                                                                                |                                  |
| <b>placebokontrolliert<sup>1</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                    |                                              |                             |                                                  |                                                                                                                |                                  |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                    |                                              |                             |                                                  |                                                                                                                |                                  |
| D1680C0000<br>1<br>(CV181054)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ja                                                                 | ja                                           | nein                        | ja<br>(AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2011) | ja<br>[NCT00575588]<br>(ClinicalTrials.gov, 2012a)<br>[EUCTR2007-003998-55-FI]<br>(ICTRP Search Portal, 2012b) | ja (Göke et al., 2010)           |
| D1680L0000<br>2<br>(CV181090)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | nein                                                               | ja                                           | nein                        | ja<br>(AstraZeneca, 2012)                        | ja<br>[NCT01006603]<br>(ClinicalTrials.gov, 2012b)<br>[EUCTR2009-012816-41-SE]<br>(ICTRP Search Portal, 2012a) | nein                             |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> |                                                                    |                                              |                             |                                                  |                                                                                                                |                                  |

**Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien:***Studiendesign und Studienpopulationen*

| Studie          | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over etc.>                                                               | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad<br>>                                                                                                                                      | Intervention<br>(Zahl der randomisierten<br>Patienten)                                                  | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                    | Ort und<br>Zeitraum<br>der<br>Durchführung         | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D1680C000<br>01 | RCT,<br>doppelblind,<br>parallel,<br>aktivkontrolliert,<br>multizentrisch                                                                                     | Erwachsene<br>Patienten mit<br>Diabetes<br>mellitus Typ 2,<br>deren<br>Blutzuckerwert<br>alleine mit<br>Metformin<br>nicht<br>ausreichend<br>kontrolliert<br>werden kann<br>(HbA1c ><br>6,5% und ≤<br>10%). | Saxagliptin<br>+ Metformin<br>(n= 428)<br>Glipizid +<br>Metformin<br>(n= 430)                           | <i>Enrollment</i> -<br>Phase: 3 Wochen<br><i>Lead-in</i> Phase: 2<br>Wochen<br>Behandlungsphas<br>e: 52 Wochen<br>Verlängerungspha<br>se: 52 Wochen | Internationa<br>l<br>12/2007 –<br>08/2010          | <b>Primärer<br/>Endpunkt:</b><br>Änderung des<br>HbA1c von<br>Studienbeginn<br>bis Woche 52<br><br><b>Weitere<br/>patientenreleva<br/>nte Endpunkte:</b><br>Anzahl<br>Hypoglykämien<br>Änderung des<br>Körpergewichts<br>von<br>Studienbeginn<br>bis Woche 52<br>und 104<br>Unerwünschte<br>Ereignisse                                                            |
| D1680L000<br>02 | RCT,<br>internationale,<br>multizentrische,<br>parallele,<br>doppelblinde,<br>aktivkontrollierte<br>Phase-IIIb/IV-<br>Studie;<br>Zuteilungsverhält<br>nis 1:1 | ältere<br>Patienten (≥65<br>Jahre) mit<br>Typ-2-<br>Diabetes,<br>deren<br>Blutzuckerwert<br>alleine mit<br>Metformin<br>nicht<br>ausreichend<br>kontrolliert<br>werden kann<br>(HbA1c >=<br>7% und ≤ 9%).   | Saxagliptin<br>5 mg+<br>Metformin<br>(n=359)<br>versus<br>Glimepirid<br>1-6 mg+<br>Metformin<br>(n=359) | <i>Screening</i> Phase:<br>2 Wochen<br><i>Enrolment</i> Phase :<br>2 Wochen<br><i>Lead-in</i> Phase: 2<br>Wochen<br>Behandlungsphas<br>e: 52 Wochen | Internationa<br>l<br>20.10.2009<br>-<br>14.06.2012 | <b>Primärer<br/>Endpunkt:</b><br>Anzahl der<br>Patienten, die<br>einen HbA1c-<br>Wert <7% ohne<br>bestätigte<br>Hypoglykämien<br>erreichten<br><br><b>Weitere<br/>patientenreleva<br/>nte Endpunkte:</b><br>Änderung des<br>HbA1c von<br>Studienbeginn<br>bis Woche 52<br>Anzahl<br>Hypoglykämien<br>Änderung des<br>Körpergewichts<br>Unerwünschte<br>Ereignisse |

## Übersicht der Interventionen der eingeschlossenen Studien:

| Studie      | <Gruppe 1>                     | <Gruppe 2>                                                             | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der<br>Run-in-Phase etc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D1680C00001 | Metformin +<br>Saxagliptin 5mg | Metformin +<br>5-20 mg Glipizid<br>(titriert gemäß<br>Fachinformation) | Run-in Phase: Einfachblinde Placebo-<br>Gabe, offene Metformin-Gabe (1500,<br>2000, 2500 oder 3000 mg pro Tag)<br>Behandlung doppelblind:<br>Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis<br>von Metformin versus<br>Glipizid 5 – 20 mg (titriert gemäß<br>Fachinformation) + gleichbleibende Dosis<br>von Metformin (Glipizid anfangs 5 mg,<br>danach Auftitrierung mit Hilfe einer<br><i>double-dummy</i> Technik, um eine<br>Verblindung zu gewährleisten. Die Dosis<br>konnte auf bis zu 20 mg angepasst<br>werden)                                            |
| D1680L00002 | Metformin +<br>Saxagliptin 5mg | Metformin+ 1-6 mg<br>Glimepirid                                        | Screening Phase 2 Wochen:<br>Informed Consent unterzeichnen, HbA1c-<br>Wert bestimmen<br>Enrolment Phase 2 Wochen:<br>HbA1c –Ausgangswert $\geq 7,0\%$ und<br>$\leq 9,0\%$ , Festlegung der stabilen<br>Metformindosis<br>Lead-in Phase 2 Wochen:<br>Einfach-blinde Placebogabe<br>Behandlungsphase 52 Wochen:<br>Saxagliptin 5 mg+ Metformin<br>versus<br>Glimepirid 1-6 mg+ Metformin<br>Anpassung der Glimepiriddosis während<br>der ersten 12 Wochen um ein<br>Nüchternblutzucker $<110$ mg/dl zu<br>erreichen möglich<br>Saxagliptindosis bleibt konstant |

## Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

| Studie<br>Gruppe      | N   | Alter (Jahre)<br>Mittelwert (SD) | Geschlecht<br>w /m (%) | BMI (kg/m <sup>2</sup> )<br>Mittelwert (SD) | Gewicht (kg)<br>Mittelwert (SD) |
|-----------------------|-----|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
| D1680C00001           |     |                                  |                        |                                             |                                 |
| Metformin+Saxagliptin | 428 | 57,50 (10,26)                    | 50,5 / 49,5            | 31,51 (5,70)                                | 88,72 (18,61)                   |
| Metformin+Glipizid    | 430 | 57,59 (10,37)                    | 46,0 / 54,0            | 31,33 (6,17)                                | 88,59 (19,64)                   |
| D1680L00002           |     |                                  |                        |                                             |                                 |
| Metformin+Saxagliptin | 360 | 72,5 (5,72)                      | 39,7 / 60,3            | 29,85 (4,986)                               | 84,2 (16,16)                    |

| Studie<br>Gruppe     | N   | Alter (Jahre)<br>Mittelwert (SD) | Geschlecht<br>w / m (%) | BMI (kg/m <sup>2</sup> )<br>Mittelwert (SD) | Gewicht (kg)<br>Mittelwert (SD) |
|----------------------|-----|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
| Metformin+Glimepirid | 360 | 72,7 (5,44)                      | 36,7 / 63,3             | 29,29 (4,716)                               | 83,3 (15,36)                    |

## Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe      | N   | Baseline HbA1c (%)<br>Mittelwert (SD) | Diabetesdauer (Jahre)<br>Mittelwert (SD) | Anzahl der<br>Studienabbrecher<br>n (%) |
|-----------------------|-----|---------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| D1680C00001           |     |                                       |                                          | Nach 52 Wochen:                         |
| Metformin+Saxagliptin | 428 | 7,7 (0,9)                             | 5,5 (4,5)                                | 116 (27,1)                              |
| Metformin+Glipizid    | 430 | 7,7 (0,9)                             | 5,4 (4,7)                                | 109 (25,3)                              |
| D1680L00002           |     |                                       |                                          |                                         |
| Metformin+Saxagliptin | 360 | 7,58 (0,667)                          | 7,58 (6,386)                             | 71 (19,7)                               |
| Metformin+Glimepirid  | 360 | 7,62 (0,653)                          | 7,58 (5,981)                             | 75 (20,8)                               |

Die Studie D1680C00001 war eine internationale, multi-zentrische, randomisierte, doppel-blinde, direkt vergleichende Phase III Studie. In der Studie D1680C00001 waren die Studienteilnehmer erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2, die einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% hatten, der mit Metformin nur unzureichend kontrolliert werden konnte. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Patienten wurden randomisiert und mit Metformin und 5 mg Saxagliptin oder mit Metformin und 5-20 mg Glipizid (titriert gemäß Fachinformation) behandelt. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Glipizid-Gruppe ähnlich. Das mittlere Alter betrug 57,50 bzw. 57,59 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 50,5% bzw. 46,0%. Auch für die mittleren BMI-Werte (31,51 kg/m<sup>2</sup> und 31,33 kg/m<sup>2</sup>), das mittlere Gewicht (88,72 kg und 88,59 kg), den HbA1c-Wert (jeweils 7,7%) und die mittlere Krankheitsdauer (5,5 und 5,4 Jahre) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Anteil der Studienabbrecher war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich (27,1% und 25,3% nach 52 Wochen). Gründe für den Ausschluss aus der Studie waren beispielsweise: HbA1c >8,0% in Woche 30 oder 39, HbA1c >7,5% in Woche 52 oder das Auftreten schwerer und/oder häufiger Hypoglykämien. Der primärer Studienendpunkt war der Nachweis einer Nichtunterlegenheit in der mittleren Senkung des HbA1c nach 52 Wochen von Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin. Der primärer Studienendpunkt wurde erreicht, im Saxagliptin+Metformin-Arm wurde das HbA1c im Mittel um -0,57% vom Ausgangswert gesenkt und im Glipizid+Metformin -0,66% (Mittelwertsdifferenz – MWD [95%-KI]: 0,09% [-0,02;0,20]).

Die Studie D1680L00002 war ebenfalls eine internationale, multi-zentrische, randomisierte, doppel-blinde, direkt vergleichende Phase IIb/IV Studie. Die Studie D1680L00002 schloss erwachsene Männer und Frauen über 65 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2, einem HbA1c-Wert  $\geq 7\%$  und  $\leq 9\%$  und Metformin-Vorbehandlung in stabiler Dosierung ein. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten dann zusätzlich zu Metformin 5 mg Saxagliptin oder 1-

6 mg Glimepirid. Die ersten 12 Wochen der Studie war eine Titrierungsphase, in der die Glimepirid-Dosis angepasst wurde. Woche 12 bis 52 war die Erhaltungsphase in der die Patienten im Glimepirid-Arm individuell höchst verträgliche Dosis von Glimepirid erhielten. Die Dosis konnte bei Patienten mit häufigen Hypoglykämien reduziert werden. In der Erhaltungsphase war eine Dosiserhöhung nicht erlaubt. Demographische Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen waren ähnlich. Das mittlere Alter betrug 72,5 bzw. 72,7 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 39,7/36,7%: Auch für die mittleren BMI-Werte (29,85 kg/m<sup>2</sup> und 29,29 kg/m<sup>2</sup>), das mittlere Gewicht (84,2 kg und 83,3 kg), den HbA1c-Wert (7,58% und 7,62) und die mittlere Krankheitsdauer (jeweils 7,58 Jahre) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Anteil der Studienabbrecher war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (19,7% und 20,8%). Der primärer Studienendpunkt nachzuweisen das mehr Patienten den Zielwert von <7% HbA1c ohne einer bestätigten Hypoglykämie nach 52 Wochen erreichen mit Saxagliptin+Metformin als mit Glimepirid+Metformin. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht. In der Saxagliptin+Metformin Gruppe erreichten 37,9% der Patienten und in der Glimepirid+Metformin 38,2% der Patienten den Kombinierten Endpunkt (OR [95%-KI]: 0,99 [0,73; 1,34]).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

| Studie      | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |           | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|-----------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|             |                                               |                                 | Patient     | Behandler |                                                   |                                                         |                                       |
| D1680C00001 | ja                                            | ja                              | ja          | ja        | nein                                              | nein                                                    | niedrig                               |
| D1680L00002 | ja                                            | ja                              | ja          | ja        | nein                                              | nein                                                    | niedrig                               |

D1680C00001: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive web response system (IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg (104 Wochen, hier werden nur die 52-Wochen-Daten betrachtet) verblindet. Die Verblindung wurde auch bei notwendiger Titrierung des Sulfonylharnstoffs in Abhängigkeit von Laborwerten mittels einer double-dummy Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

D1680L00002: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) sowie die Stratifizierung nach Alter  $< 75/\geq 75$  erfolgte zentral und unabhängig durch ein IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Verblindung wurde auch bei notwendiger Titrierung des Sulfonylharnstoffs in Abhängigkeit von Laborwerten mittels einer double-dummy Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Die Literatur zur Tatsache, dass es eine Patientenpopulation innerhalb der Zielpopulation von Saxagliptin gibt, die nicht für eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, beruht hauptsächlich auf den Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen zu den Sulfonylharnstoffen Glimepirid (Amaryl) sowie Glibenclamid (Euglucon). Diese sind über das PharmNet.Bund-Arzneimittel-Informationssystem frei verfügbar (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>). Zudem wurde nach Aussagen des G-BA zur Verordnungsfähigkeit der Antidiabetika auf der Homepage des G-BA recherchiert (<http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/>; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/>). Weitere Literatur stammt aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken sowie in den bereits bei BMS/AZ vorhandenen Literaturbibliotheken.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] AMS GmbH. 2012. Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT), die Glipizid mit Glibenclamid und/oder Glimepirid vergleichen.
- [2] AMS GmbH 2013a. Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT) die über den Brückenkomparator Metformin und Saxagliptin einen indirekten Vergleich zwischen Glipizid und Glibenclamid bzw. Glimepirid erlauben.
- [3] AMS GmbH. 2013b. Update Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT), die Glipizid mit Glibenclamid und/oder Glimepirid vergleichen.
- [4] AstraZeneca. 2012. A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy.
- [5] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. 2011. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in

- combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone.
- [6] Birkeland K. I., Furuseth K., Melander A., et al. 1994. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. *Diabetes care*, 17, 45-9.
- [7] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.
- [8] Brodows, R. G. 1992. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. *Diabetes care*, 15, 75-80.
- [9] Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012. Verfügbar: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf> [Aufgerufen am 18.09.2012].
- [10] Bundesministerium für Gesundheit 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 175, 3855.
- [11] ClinicalTrials.gov. 2012a. *52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00575588> [Aufgerufen am 31.10.2012].
- [12] ClinicalTrials.gov. 2012b. *Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin (GENERATION)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006603> [Aufgerufen am 31.10.2012].
- [13] CPMP, C. f. p. m. p. 2002. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [monograph on the Internet]. London: Committee for proprietary medicinal products (CPMP), 2002 [cited 27June 2007]. Available from <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
- [14] CPMP, C. f. p. m. p. 2010. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitu [monograph on the Internet]. London: Committee for proprietary medicinal products (CPMP), 2010 [cited 21March 2012]. Available from [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/02/WC500073570.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.pdf).
- [15] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [16] G-BA 2005. Gemeinsamer Bundesausschuss fasst neue Beschlüsse zur Festbetragsgruppenbildung und ebnet Weg für weitere Einsparungen im Arzneimittelsektor.
- [17] G-BA 2006. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage 2 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. *Bundesanzeiger*, 922.
- [18] G-BA 2008. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. *Bundesanzeiger*, 2746.



- [19] G-BA. 2010a. G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus - Pressemitteilung.
- [20] G-BA 2010b. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. 1-13.
- [21] G-BA. 2010c. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [22] G-BA. 2011. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Version vom 20. Januar 2011). <http://www.G-BA.de>.
- [23] G. K. V. Spitzenverband. 2012. Übersicht: Arzneimittel-Festbetragsfestsetzungsbeschlüsse (§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1, 2 und 3 SGB V), Stand: 01. Juli 2012.
- [24] Glenny, A. M., Altman, D. G., Song, F., et al. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.
- [25] Göke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J., et al. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice*, 64, 1619-31.
- [26] ICTRP Search Portal. 2012a. *A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE> [Aufgerufen am 31.10.2012].
- [27] ICTRP Search Portal. 2012b. *A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone.* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI> [Aufgerufen am 31.10.2012].
- [28] Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen Mitte. 2006. Glimepirid.
- [29] Kilo, C., Meenan, A. & Bloomgarden, Z. 1992. Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, 14, 801-12.
- [30] Kitabchi, A. E., Kaminska, E., Fisher, J. N., et al. 2000. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of the medical sciences*, 319, 143-8.
- [31] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern - Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [32] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- [33] Mengel K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.

- [34] NICE 2009. Type 2 diabetes: National clinical guideline 87 for the management of type 2 diabetes.
- [35] Rosenstock, J., Corrao, P. J., Goldberg, R. B., et al. 1993. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, 15, 1031-40.
- [36] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2008. Fachinformation Euglucon.
- [37] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2010. Fachinformation Amaryl.
- [38] Tschöpe D., B. P., Binz C., Krekler M., Plate T., Deeg E., Gitt A. 2011. Typ-2 Diabetes und Hypoglykämien – 6-Monats Follow-up, Ergebnisse des prospektiven DiaRegisRegisters.
- [39] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.
- [40] Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes care*, 28, 2948-61.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Definition

Diabetes mellitus (sogenannter „Typ 2“) wird als eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben der Störung des Glukosestoffwechsels sind zudem auch der Metabolismus von Lipiden und Proteinen betroffen (World Health Organisation (WHO), 1999; AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die eine wichtige Rolle spielende Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit einer zentralen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer und Häring, 2011 ). Durch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich Mikro- und Makroangiopathie ((Kellerer und Häring, 2011 ), S. 70), was sich insbesondere auf Mortalität, Morbidität und auch die direkten Kosten für die Krankenversicherungen auswirkt.

#### Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes verläuft anfangs oft asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt diese Erkrankung über viele Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt haben sich oft bereits Langzeitschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven manifestiert (Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Heidemann et al., 2011).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit drohender Erblindung sowie diabetischer Fuß mit drohender Amputation (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Matthaei et al., 2009; Häussler et al., 2010; Kellerer und Häring, 2011 ). Trotz verbesserter Diagnostik sowie Behandlungsoptionen erfahren die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, die durch körperliche Beschwerden, die psychische Belastung durch die Therapie(-Überwachung), durch das Bewusstsein des

Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein kann (AkdÄ, 2009). Die Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung der betroffenen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Bedingt durch die Erkrankung an Diabetes sinkt die Lebenserwartung durchschnittlich um 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel und Schultz, 2004).

### **Ökonomische Bedeutung**

Die ökonomische Bedeutung des Typ-2-Diabetes ergibt sich einerseits aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit sowie durch die Kosten der Versorgung. Dabei gilt es zu beachten, dass die Kosten für die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen die Kosten, die durch die Behandlung der Grunderkrankung entstehen, um mehr als das 3-Fache übersteigen (Häussler et al., 2010). Aufgrund der großen Fallzahl und der hohen Gesamtkosten spielen Diabetes und die Folgeerkrankungen auch im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich, und damit auch für die Einnahmeseite der gesetzlichen Krankenkassen eine große Rolle (Drösler et al., 2011).

### **Prävalenz nach Alter und Geschlecht**

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie liegt je nach Publikation zwischen 5 und 15% (Thefeld, 1999; Burger und Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007; AkdÄ, 2009; Lange und Ziese, 2010). Demnach sind etwa vier bis zwölf Millionen erwachsene Bundesbürger von dieser Krankheit betroffen. Die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch Instituts (RKI) bestätigen diese Daten (Kurth, 2012): so wurde bei rund 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert (Frauen: 7,4%; Männer: 7,0%). Damit ergeben sich etwa 5,8 Millionen Patienten in Deutschland. Etwa 80-90% der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). Diabetes mellitus Typ 2 kommt bei älteren Menschen deutlich häufiger vor als bei jüngeren. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden zwischen 4 und 10% der Männer und Frauen an dieser Erkrankung, bei Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28% (Hauner, 2011). Allerdings sinkt das Erstmanifestationsalter des Diabetes mellitus Typ 2 infolge eines wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel zunehmend (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

### **Therapie**

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 Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) (Matthaei et al., 2009) und AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (AkdÄ, 2009) soll zeitnah die Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird sowohl aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Glukosekontrolle (Senkung der Hyperglykämie) als auch der Risikoreduktion für klinisch relevante Endpunkte sowie weiterer günstiger Eigenschaften

(Gewichtsneutralität, fehlende Hypoglykämieeigung, Senkung des Low Density Lipoproteins (LDL-Cholesterins) heute als OAD der ersten Wahl angesehen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist jedoch in aller Regel (AkdÄ, 2009) eine Kombinationstherapie angezeigt.

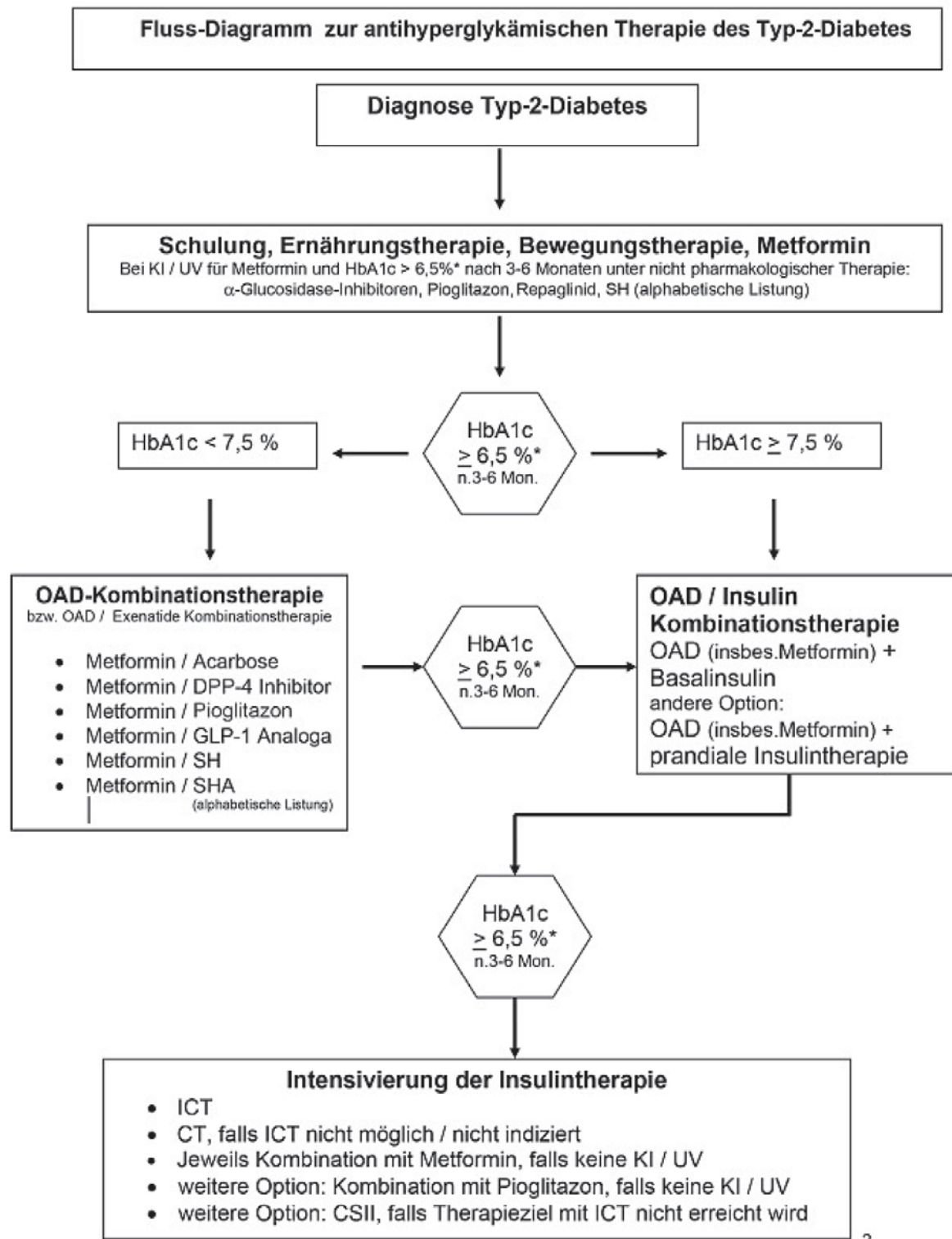
Für Sulfonylharnstoffe wurden die dosisabhängige Reduktion der Blutglukose und des HbA1c-Wertes sowie die Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung mikrovaskulärer Diabetes-Komplikationen gezeigt (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Patel et al., 2008), was auch unter realen deutschen Versorgungsbedingungen bestätigt werden konnte (Tschöpe et al., 2011). Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt jedoch in der Regel im Behandlungsverlauf nach (Kahn et al., 2006). Des Weiteren werden bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffen als häufigste unerwünschte Wirkungen von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme berichtet (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Patel et al., 2008). Zudem ist unklar, ob Sulfonylharnstoffe durch Bindung an extrapankreatische ATP-regulierte Kaliumkanäle ungünstige Wirkungen auf die ischämische Präkonditionierung des Herzens haben und damit das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen (Matthaei et al., 2009). Dieser Punkt wird auch in einem aktuellen Konsensus-Statement der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) festgestellt (Inzucchi et al., 2012). Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie werden als Therapeutika der zweiten Wahl (AkdÄ, 2009) bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Der Erfolg der Behandlung, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, wird anhand der Bestimmung des HbA1c-Wertes gemessen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin (Hb) im Blut an (sog. „Langzeit-Blutzuckerwert“ oder „Blutzuckergedächtnis“), mit dem der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt werden kann (Reinauer und Scherbaum, 2009). In der evidenzbasierten Leitlinie der DDG, (Matthaei et al., 2009)) zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wird dabei ein individuell angepasster Zielbereich von weniger als 6,5% HbA1c empfohlen. Dabei stellen die Therapieempfehlungen zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von starren HbA1c-Werten ab. Die Nationale S3-Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes wird gerade überarbeitet und liegt als Konsultationsfassung vor (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Darin wird zur Prävention von Folgekomplikationen das Erreichen eines HbA1c-Korridors von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele gefordert. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5% sollte nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder wenn eine Absenkung durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substanzieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer

(BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012).

Gelingt es durch die o. g. Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ( $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$  und  $< 7,5\%$ ), wird die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen OAD als Zweitlinientherapie bzw. Inkretin-Mimetika empfohlen. Als OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) genannt. Falls der HbA1c-Wert nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten bereits bei  $\geq 7,5\%$  liegt, sollte laut den Leitlinien der DDG mit einer Kombinationstherapie aus OAD und Insulin begonnen werden. Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht unter  $6,5\%$  gesenkt werden kann, wird die Insulintherapie intensiviert. Abbildung 4 beinhaltet ein Flussdiagramm zum oben beschriebenen Therapiealgorithmus. Der analoge Therapiealgorithmus der AkdÄ ist in Abbildung 5 dargestellt und zeigt bereits im Flussdiagramm noch stärker die Untergliederung in Prioritäten.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG  
Update vom Oktober 2008



2

Abbildung 4: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG)

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011))

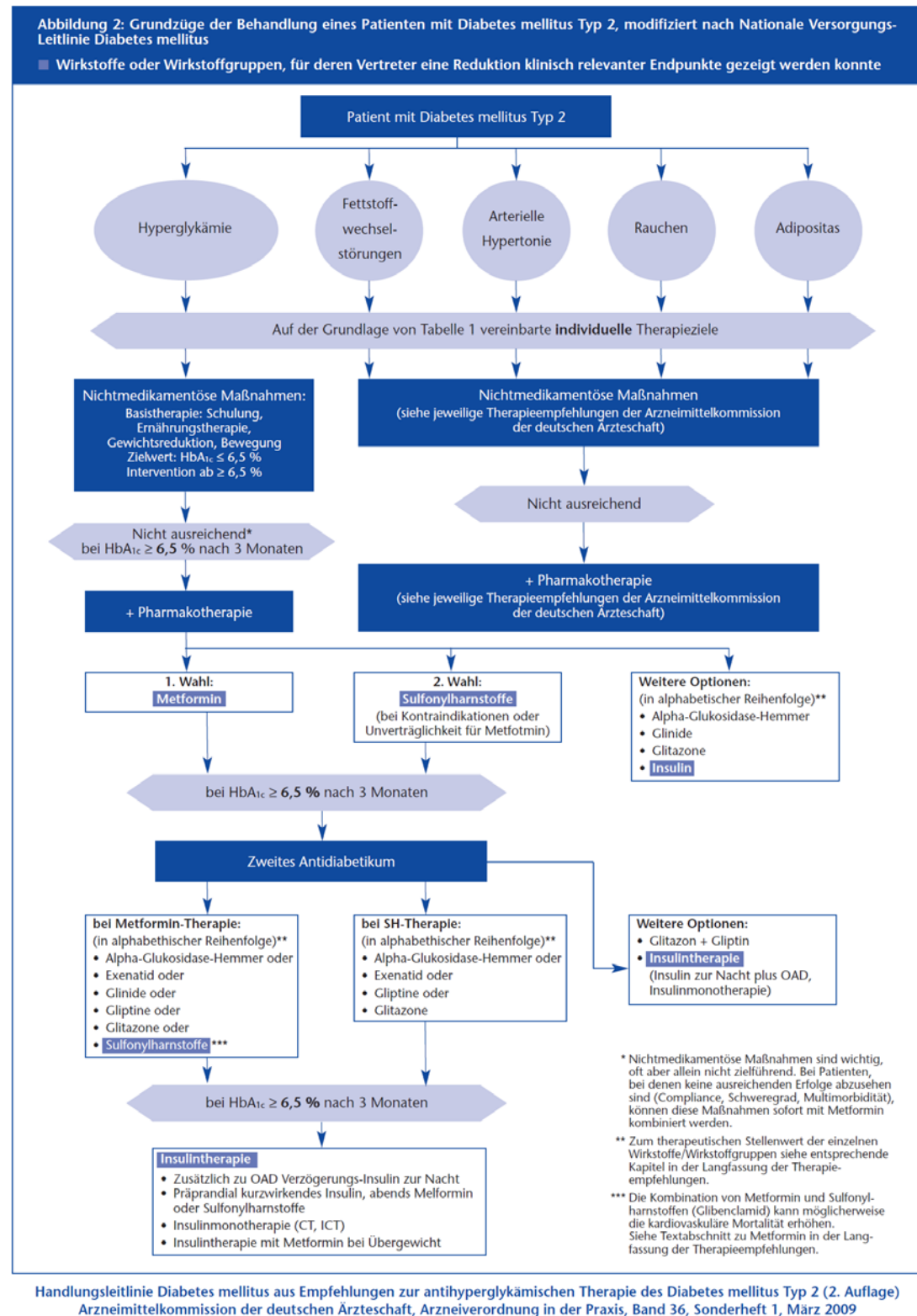


Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ)

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der (AkdÄ, 2009))



In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. Dagegen muss bei der OAD-Kombinationstherapie die Auswahl der Kombinationspartner an der aktuellen Stoffwechselsituation des jeweiligen Patienten und an den Vor- und Nachteilen sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen orientiert werden (Matthaei et al., 2009). Im geplanten Therapiehinweis des G-BA zu den Gliptinen werden Metformin und Sulfonylharnstoffe bzw. deren Kombination aufgrund des belegten Langzeitnutzens und günstiger Kosten als zu bevorzugende OAD angegeben (G-BA, 2010). Dagegen wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien diese Kombination wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils wie Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko bei der Wahl des zweiten OADs nach Metformin wird auch in dem aktuellen Positionspapier 2012 von ADA und EASD betont (Inzucchi et al., 2012). In der deutschen Leitlinie wird eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit, empfohlen (Matthaei et al., 2009). Weiterhin wird in beiden deutschen Leitlinien angemerkt, dass speziell die Kombination aus Metformin und Glibenclamid nur dann verabreicht werden soll, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können, und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Kombination aus Metformin mit einem Sulfonylharnstoff stellt, bezogen auf die reinen Arzneimittel-Jahrestherapiekosten, die wirtschaftlichste Therapieoption zur Zweitlinientherapie dar. Es handelt sich dabei um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoffe ein Festbetrag gilt (Lauer-Taxe, Stand 18.01.2012). Es gibt jedoch eine Population, für die Sulfonylharnstoffe nicht gut geeignet sind, insbesondere aufgrund des Hypoglykämierisikos wie auch der möglichen Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; Inzucchi et al., 2012), und für die DPP-4-Inhibitoren eine deutlich zweckmäßigere therapeutische Alternative darstellen, wenn Insulin noch nicht angezeigt ist.

#### Anmerkung:

Die nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012) steht derzeit in einem Konsultationsentwurf zur Verfügung. Hieraus sind in Zukunft neue Aspekte zu erwarten. Derzeit liegt aber noch keine abschließende, von den Experten konsentierende Fassung vor.

Laut Indikation ist die Behandlung mit Saxagliptin als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckereinstellung bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrollierbar ist. Die Zielpopulation für Saxagliptin in Kombination mit Metformin befindet sich somit unter den Typ-2-Diabetikern, bei denen eine

Kombinationstherapie aus Metformin mit einem anderen OAD angezeigt ist, aber noch keine Kombination mit Insulin.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Therapieziele

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen (Abschnitt 3.2.1). Mit wenigen Ausnahmen ist Diabetes mellitus medikamentös therapiebedürftig (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009). Als Therapieziele für den Typ-2-Diabetes mellitus gelten auf der Basis der evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ:

- Reduktion der Morbidität und Mortalität einschließlich des kardiovaskulären Risikos
- Verhinderung diabetesbedingter akuter und chronischer Komplikationen
- Beseitigung von Symptomen durch Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen
- Verbesserung der Lebensqualität
- Beseitigung der sozialen Diskriminierung

Diese Therapieziele stimmen mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der WHO und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent Deklaration (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989) überein. Es besteht insbesondere auch Übereinstimmung mit den Zielen, die im Rahmen nationaler Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden. Das IQWiG hat kürzlich eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Die Ziele der DMPs sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA-ÄndV (zitiert aus (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011), S. 68):

„1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselerkrankungen,

2. Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
3. Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),
4. Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“

Im Folgenden wird kurz auf einige ausgewählte Therapieziele näher eingegangen und deren therapeutischer Bedarf dargestellt.

### **Vermeidung von Symptomen der Erkrankung unter Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien)**

Eine zentrale Rolle für die Erreichung der Ziele spielt die Normalisierung des Blutzuckerstoffwechsels. In den Leitlinien der DDG und der AkdÄ besteht Konsens, dass die Therapieziele individuell an den Patienten angepasst werden sollen, da sie u. a. von Faktoren wie Morbidität, Alter, Lebenserwartung, eingeschränkter Lebensqualität und Kooperation des Patienten abhängen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Allgemeiner Konsens besteht auch dahingehend, dass der Erfolg der Behandlung mit einem Antidiabetikum, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, anhand des HbA1c-Wertes gemessen wird (siehe Abschnitt 3.2.1), wobei natürlich auch hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden sind. Bei der Erreichung dieses Ziels mit hochwirksamen Arzneimitteln sind jedoch die Nebenwirkungen der Therapie zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die Hypoglykämie, die seit den großen Studien wie ADVANCE, ACCORD und VADT bei der pharmakologischen Behandlung des Diabetes mellitus in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion gelangte (Turnbull et al., 2009). Auch für die Ziele Mortalität und kardiale Morbidität werden die bei den Patienten auftretenden schweren Hypoglykämien insbesondere auf Basis der ADVANCE- und VADT-Studie als Risikofaktor diskutiert (Bloomgarden, 2008). Konsequenterweise finden die Hypoglykämien bei den Zielen im deutschen DMP (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011), S. 68) eine explizite Hervorhebung.

Aufgrund der uneinheitlichen Definition ist die Datenlage hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien unter antihyperglykämischer Behandlung unübersichtlich. Allerdings hat sich gezeigt, dass sowohl ihre Häufigkeit als auch ihre Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität beim Diabetes mellitus Typ 2 bisher unterschätzt wurden (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Hinzu kommt, dass eine Hypoglykämie in vielen Fällen nicht richtig wahrgenommen wird, oder die Symptomatik auf andere Ursachen zurückgeführt wird, wie beispielsweise auf die bei älteren Patienten mit der Unterzuckerung nicht selten einhergehende kognitive Dysfunktion (Klausmann, 2010). Häufige leichte Hypoglykämien sind ein weiterer Risikofaktor für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mokan et al., 1994). Es sind eine Reihe von Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien bekannt.

In der Literatur werden höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzversagen, Schlaganfall bzw. transiente zerebrale Durchblutungsstörungen), die diabetische autonome Neuropathie, eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik bedingt durch Alter, Alkoholkonsum oder Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker oder zentral wirksame Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie beschrieben (Zammitt und Frier, 2005; Klausmann, 2010; Frier et al., 2011; Tschöpe et al., 2011). Das Auftreten von Hypoglykämien hängt besonders auch von der Art der medikamentösen Behandlung ab. Bekanntermaßen ist die Hypoglykämierate bei insulinotropen Substanzen, insbesondere bei den langwirksamen Sulfonylharnstoffen, sowie unter Insulintherapie erhöht (Zammitt und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011). Hier besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf in der Erreichung des definierten Therapieziels Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwerer oder rezidivierender Hypoglykämien). So zeigten sich in der detaillierten Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 eine Rate von ~1,0% an schweren Hypoglykämien – wobei die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien insbesondere klar von der Art der antidiabetischen Therapie abhängig war (Hagen et al., 2011).

Neben den beschriebenen klinischen Auswirkungen leiden die Patienten unter einem negativen Einfluss der Hypoglykämie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Ausüben eines Berufs, Produktivität, Schlaf, gesellschaftliches Leben, Autofahren, Sport und Freizeitaktivitäten (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010; Ehlers, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an, mehr durch die Erkrankung Diabetes beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämischen Zustände erleiden (Lundkvist et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass beides, die Häufigkeit des Auftretens sowie der Schweregrad einer Hypoglykämie, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Davis et al., 2005; Marrett et al., 2009; Stargardt et al., 2009; Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Sorge bzw. Angst vor hypoglykämischen Episoden kann sogar zu verminderter Therapieadhärenz führen und die Angst vor den diabetischen Langzeitkomplikationen überwiegen (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008; Barnett et al., 2010). Hinsichtlich bestehender antihyperglykämischer Therapie korreliert ein erhöhtes Hypoglykämierisiko insbesondere mit der Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Lundkvist et al., 2005; Tschöpe et al., 2011).

In einer aktivkontrollierten Studie mit Glipizid zeigte sich für Metformin und Saxagliptin hinsichtlich der Effektivität bei der Blutzuckersenkung eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (siehe Modul 4A). In dieser Studie war die Kombinationstherapie Metformin und Saxagliptin hinsichtlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme der Kombination aus Metformin und Glipizid statistisch signifikant überlegen. Die Kombinationstherapie Metformin und Saxagliptin ist gut verträglich. So war insbesondere die

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, vergleichbar (Modul 4A).

### **Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus**

Hinsichtlich der Makroangiopathie (Mortalität, Morbidität) ist zu bedenken, dass spezifisch beim Diabetiker eine Vielzahl von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren begleitend auftreten, wie ein höheres Lebensalter, falsche Ernährung, Bewegungsmangel, Rauchen sowie die unter dem Begriff metabolisches Syndrom zusammengefassten Merkmale wie abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essenzielle arterielle Hypertonie (Kellerer und Häring, 2011 ).

Vor allem das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Diabetes-Typ-2 wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (AkdÄ, 2009). Unter diesen Gesichtspunkten sollte eine therapiebedingte Gewichtszunahme auf jeden Fall vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa OAD wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren (Matthaei et al., 2009). Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (Matthaei et al., 2009), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht, und dies wird u. a. auch im Appendix der DDG-Leitlinie als Schlussfolgerung aus den Studien ADVANCE und ACCORD gezogen (Matthaei et al., 2009). Analog fasst es die AkdÄ zusammen (AkdÄ, 2009). Im direkten Vergleich gegen Glipizid konnte für Saxagliptin eine Gewichtsabnahme gezeigt werden, während die Sulfonylharnstoff-Gruppe im Mittel zunahm. Der Unterschied war über 52 und 104 Wochen statistisch signifikant (siehe Modul 4A). Für die Patienten selbst scheint die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus eine ähnlich wichtige Rolle zu spielen wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt et al., 2010). Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich faktisch auch daraus ableiten, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Auch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD betonen die Bedeutung des Gewichtseffekts sowie der Verbesserung der kardiovaskulären Risikokonstellation (Inzucchi et al., 2012). In der Nationalen Versorgungsleitlinie (Konsultationsfassung) wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index von 27-35 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsabnahme von 5% und bei einem BMI >35 kg/m<sup>2</sup> eine Abnahme von >10% empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Die Auswertung der DMP-Teilnehmer in einer bevölkerungsreichen Region in Deutschland für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Patienten: nur ca. 16% haben einen BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> (Hagen et al., 2011).

|                 | Alter in Jahren |      |       |      |      |      |            |      | insg. |
|-----------------|-----------------|------|-------|------|------|------|------------|------|-------|
|                 | ≤ 65            |      | 66–75 |      | ≥ 76 |      | Geschlecht |      |       |
|                 | w               | m    | w     | m    | w    | m    | w          | m    |       |
| ... auffällig   |                 |      |       |      |      |      |            |      |       |
| Sensibilität    | 9,4             | 12,2 | 16,6  | 20,6 | 23,2 | 27,0 | 16,3       | 18,5 | 17,4  |
| Pulsstatus      | 3,4             | 4,8  | 6,3   | 9,6  | 10,8 | 14,4 | 6,8        | 8,6  | 7,7   |
| Fußstatus       | 2,8             | 3,9  | 4,1   | 5,4  | 5,7  | 6,9  | 4,2        | 5,1  | 4,6   |
| BMI (kg/m²)     |                 |      |       |      |      |      |            |      |       |
| < 18,5          | 0,3             | 0,2  | 0,4   | 0,1  | 0,8  | 0,3  | 0,5        | 0,2  | 0,3   |
| ≥ 18,5 bis < 25 | 11,0            | 10,4 | 15,0  | 13,8 | 24,1 | 21,5 | 16,6       | 14,0 | 15,3  |
| ≥ 25 bis < 30   | 26,3            | 36,9 | 34,7  | 44,9 | 39,3 | 48,9 | 33,4       | 42,4 | 37,9  |
| ≥ 30 bis < 35   | 29,0            | 31,3 | 29,8  | 29,3 | 24,8 | 23,0 | 27,9       | 28,8 | 28,3  |
| ≥ 35 bis < 40   | 18,4            | 13,7 | 13,4  | 8,9  | 8,4  | 5,2  | 13,5       | 10,1 | 11,8  |
| ≥ 40            | 15,0            | 7,6  | 6,7   | 3,0  | 2,7  | 1,1  | 8,2        | 4,5  | 6,4   |
| Raucher         | 19,2            | 25,3 | 7,5   | 11,3 | 3,2  | 5,9  | 10,0       | 16,0 | 13,0  |

Patienten mit mindestens einer Folgedokumentation (mit aktueller Gewichtsangabe): 431.230 (418.875); alle Angaben in Prozent; Mehrfachangaben (außer beim BMI) möglich

Abbildung 6: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region  
 Quelle: (Hagen et al., 2011), S. 48

### Kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität

Aufgrund der Ergebnisse einiger großer Studien (UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT) werden die kardiovaskulären Effekte einer antihyperglykämischen Therapie derzeit besonders kontrovers diskutiert (Einecke, 2008): In ACCORD war ein Trend zu häufigeren letalen kardiovaskulären Ereignissen unter der dort angewendeten Behandlung erkennbar. Insbesondere bei bestimmten OAD wie Rosiglitazon sowie einigen Sulfonylharnstoffen haben sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle ergeben (Richter et al., 2007; Schramm et al., 2011).

Wegen dieser unklaren Datenlage hatte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Jahr 2008 eine neue Leitlinie herausgegeben, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>). Dazu werden die Ergebnisse klinischer zulassungsrelevanter Studien aus Phase II und III gepoolt. Diese Analysen wurden für Saxagliptin durchgeführt. Dabei zeigten die bisher vorliegenden Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148109.pdf>; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148101.pdf> (Links verifiziert 18.09.2012). Entsprechende prospektive Outcome-Studien laufen (insbes. NCT01086280; NCT01107886).

In weiterführenden Analysen (siehe Modul 4 A) zeigte sich, dass Saxagliptin ein positives kardiovaskuläres Profil im Vergleich zu Sulfonylharnstoff hat. Angesichts des kardiovaskulären Gesamtrisikoprofils der Patienten erscheint dies als sehr relevanter Punkt. So zeigt die Auswertung der DMP-Teilnehmer in einer bevölkerungsreichen Region in Deutschland für das Jahr 2010, dass mehr als jeder vierte eingeschriebene Teilnehmer an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt ist oder war:

|                                          | Alter in Jahren |      |       |      |      |      |            |      |      |
|------------------------------------------|-----------------|------|-------|------|------|------|------------|------|------|
|                                          | ≤65             |      | 66–75 |      | ≥76  |      | Geschlecht |      |      |
|                                          | w               | m    | w     | m    | w    | m    | w          | m    |      |
| arterielle Hypertonie                    | 73,7            | 73,9 | 89,2  | 87,7 | 92,9 | 90,8 | 85,1       | 82,4 | 83,8 |
| Fettstoffwechselstörung                  | 59,2            | 62,7 | 68,9  | 68,2 | 67,0 | 65,7 | 65,0       | 65,3 | 65,2 |
| koronare Herzkrankheit                   | 10,7            | 20,2 | 21,8  | 37,0 | 34,9 | 47,9 | 22,2       | 32,1 | 27,1 |
| Herzinfarkt                              | 2,1             | 6,0  | 4,2   | 10,8 | 6,6  | 14,3 | 4,2        | 9,5  | 6,9  |
| chronische Herzinsuffizienz              | 2,5             | 3,7  | 6,7   | 8,4  | 15,9 | 15,5 | 8,2        | 7,9  | 8,0  |
| arterielle Verschlusskrankheit           | 3,5             | 6,6  | 7,6   | 14,8 | 11,9 | 19,8 | 7,6        | 12,4 | 10,0 |
| Schlaganfall                             | 2,5             | 3,4  | 5,0   | 7,5  | 8,3  | 10,9 | 5,2        | 6,5  | 5,8  |
| diabetische Neuropathie                  | 11,9            | 14,3 | 20,2  | 24,5 | 26,8 | 30,4 | 19,5       | 21,4 | 20,4 |
| diabetische Retinopathie                 | 6,6             | 7,0  | 11,2  | 12,3 | 15,4 | 14,7 | 11,0       | 10,5 | 10,7 |
| diabetische Nephropathie                 | 5,7             | 7,0  | 8,8   | 11,9 | 12,8 | 16,9 | 9,0        | 10,9 | 9,9  |
| Dialyse                                  | 0,3             | 0,3  | 0,4   | 0,6  | 0,4  | 0,7  | 0,4        | 0,5  | 0,4  |
| Erblindung                               | 0,2             | 0,2  | 0,3   | 0,3  | 0,6  | 0,6  | 0,4        | 0,3  | 0,3  |
| Amputation                               | 0,3             | 0,7  | 0,4   | 1,3  | 0,6  | 1,5  | 0,4        | 1,1  | 0,8  |
| Asthma bronchiale                        | 6,2             | 3,5  | 4,1   | 2,5  | 2,9  | 2,2  | 4,4        | 2,8  | 3,6  |
| chronisch obstruktive Atemwegserkrankung | 7,8             | 8,0  | 8,6   | 11,2 | 8,9  | 13,5 | 8,4        | 10,4 | 9,4  |

alle Patienten: 449.444; alle Angaben in Prozent; Mehrfachangaben möglich

Abbildung 7: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region

Quelle: (Hagen et al., 2011), S. 47

### Belastung des Patienten und Lebensqualität

Zunächst ist das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, insbesondere in Bezug auf die bereits diskutierten Hypoglykämien, wichtig für die Lebensqualität des Patienten. So sind insbesondere für die Hypoglykämien und den Gewichtseffekt Korrelationen mit der Lebensqualität bekannt (Marrett et al., 2009). Daneben spielen auch weitere Faktoren für die Belastung des Patienten durch eine Therapie eine Rolle. Letztlich ist das Ziel, für den Patienten eine möglichst geringe Beeinträchtigung seiner Lebensqualität durch die Erkrankung und mögliche Folgeerkrankungen, aber auch durch die Therapie selbst, zu erreichen. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen – unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil damit auch die Therapie-Adhärenz verbessert werden kann (Odegard und Capoccia, 2007). So führt beispielsweise in der Regel eine einmalige tägliche Gabe zu besserer Adhärenz als eine zweimalige tägliche Gabe (Odegard und Capoccia, 2007; Saini et al., 2009), wenngleich die Präferenzstärke von Patienten hierfür, beispielsweise im Vergleich

zur Effektivität, geringer ist (Porzsolt et al., 2010). Dennoch bleibt die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt gerade bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus.

**DPP-4-Inhibitoren: relevanter Wirkmechanismus**

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen die enzymatische Degradation der Inkretinhormone GLP-1 (Glucagon-like-Peptide-1) sowie Glucose-dependent insulintropic polypeptide. Insbesondere das Peptidhormon GLP-1 spielt im Rahmen des sog. Inkretin-Effekts eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Es wird nach Glukosestimulation aus den Darmzellen in den Blutkreislauf freigesetzt und bewirkt im Pankreas eine Stimulation der Insulinproduktion in den Betazellen bei gleichzeitiger Hemmung der Glukagonproduktion in den Alphazellen. Die Hemmung des enzymatischen Abbaus erhöht die endogene Konzentration der Inkretinhormone und verstärkt v. a. die Wirkung von GLP-1. Der Blutzuckerspiegel wird mit diesem glukoseabhängigen Wirkungsmechanismus durch Steigerung der Insulinproduktion bei gleichzeitiger Hemmung der intrahepatischen Glukosebildung gesenkt. Einen Überblick über die verschiedenen Wirkmechanismen gibt folgende Abbildung:



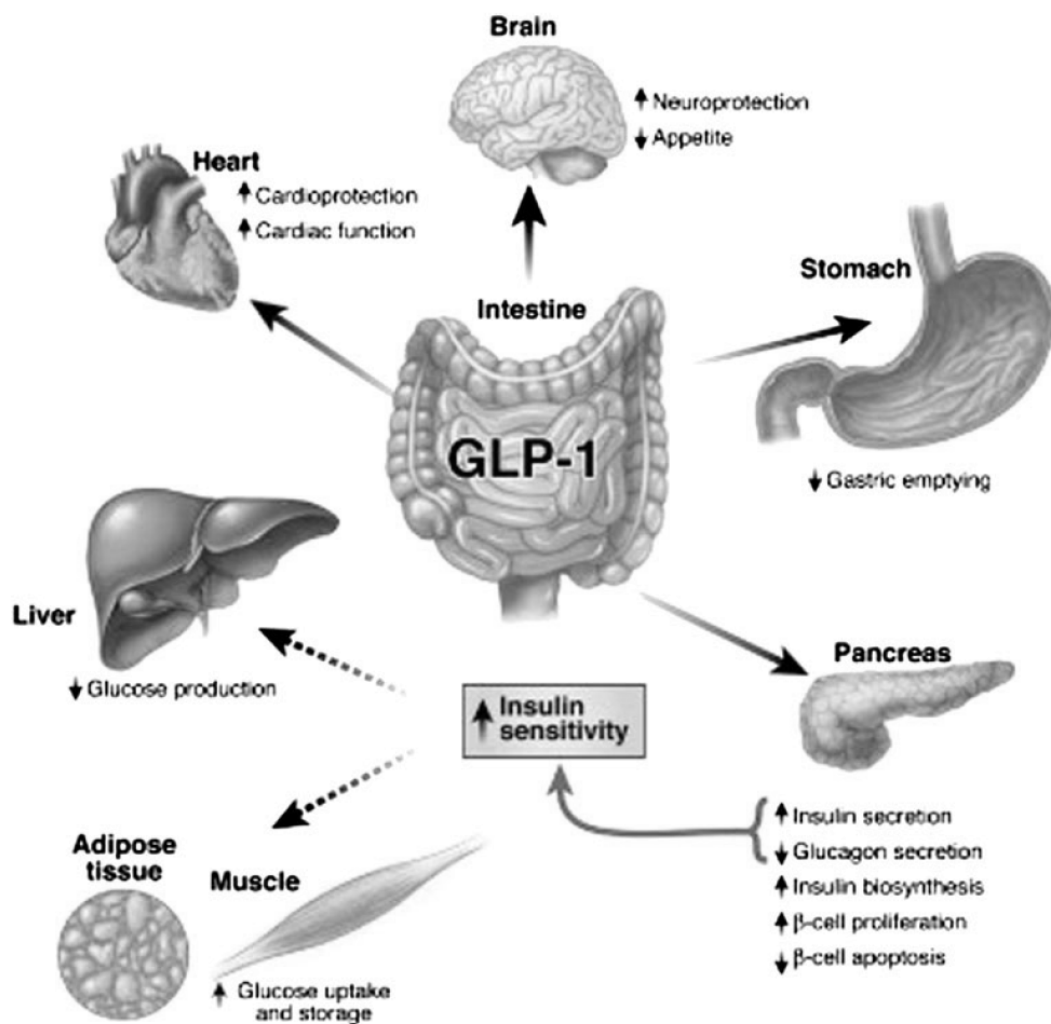


Abbildung 8: Effekte von GLP-1

Aus: (Gallwitz, 2010)

DPP-4-Inhibitoren sind eine relativ junge OAD-Klasse; wobei Sitagliptin als erster Vertreter seit 2007 in Europa zugelassen ist (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2012). Der antihyperglykämische Effekt der DPP-4-Inhibitoren wurde in mehreren klinischen Studien im Vergleich zu Placebo gezeigt. Zudem wurden Nichtunterlegenheitsstudien mit aktiven Komparatoren durchgeführt. In allen Studien war die antihyperglykämische Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor gegenüber der Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff gleichwertig über einen Studienzeitraum von ungefähr zwei Jahren. Die Hypoglykämieraten (leichte und schwere Hypoglykämien) waren unter der Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen jedoch geringer. Gliptine haben sich als gewichtsneutral erwiesen, während es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen in allen direkten Vergleichsstudien zu einer Gewichtszunahme der Patienten kam (Cox et al., 2010; G-BA, 2010; Ahren, 2011).

Hinzu kommt, dass DPP-4-Inhibitoren auch positive Effekte auf die Erhaltung der Betazell- sowie Alphazellfunktion des Pankreas zu haben scheinen, während Sulfonylharnstoffe den Verlauf von Diabetes am wenigsten verlangsamen. So wurde in den klinischen Studien konsistent über die Verbesserung der Marker für die Pankreasfunktion (z. B. Homeostasis Model Assessment (HOMA)- $\beta$ , Insulin/Proinsulin Verhältnis, postprandiale Glukagonkonzentration) berichtet (Cox et al., 2010). Bei Versuchen mit Nagetieren konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Gliptine die Betazellmasse durch Verhinderung der Apoptose und Anhebung der Replikationsrate dieser Zellen erhöhen (Mu et al., 2006), während bei Sulfonylharnstoffen in vitro die Apoptose der Betazellen erhöht war (Del Guerra et al., 2005; Ahren, 2011). Insofern könnten DPP-4-Inhibitoren die Inselzellfunktion der Bauchspeicheldrüse positiv beeinflussen und länger erhalten, ein wichtiger Aspekt bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Campbell, 2009). Die beobachteten Effekte stellen eine mögliche Erklärung für den während des Behandlungsverlaufs mit Sulfonylharnstoffen auftretenden Wirkungsverlust dar. Im Gegensatz dazu konnte ein positiver Effekt von DPP-4-Inhibitoren auf die Pankreasfunktion gezeigt werden (Mu et al., 2006; Ahren, 2011). Eine Verbesserung der Pankreaszellfunktion wurde mittels Bestimmung des HOMA-2 $\beta$  und des Glukagon-Wertes auch für die Kombination von Metformin und Saxagliptin nachgewiesen (DeFronzo et al., 2009). Hinsichtlich der Langzeiteffekte sind weitere Daten über die bestehenden klinischen Studien hinaus nötig.

### **Zusammenfassende Schlussfolgerungen**

Saxagliptin setzt in einem Bereich der oralen Diabetes-Therapie an, der durch die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten nicht zufriedenstellend ausgefüllt werden konnte. Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit der Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff aufgrund des Wirkmechanismus und der nachlassenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar. Saxagliptin hat in einer aktivkontrollierten Studie in Kombination mit Metformin eine vergleichbare antihyperglykämische Wirksamkeit nachgewiesen, dabei aber eine überlegene Sicherheit hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien gezeigt. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoff kam es zu keiner Gewichtszunahme, sondern zu einer Abnahme und zu einem statistisch signifikanten Gewichtsunterschied beider Gruppen (Zusatznutzen für Saxagliptin), was das Gesamtrisikoprofil insbesondere für kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflussen kann. Analysen der Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von Metformin/Saxagliptin haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben, sondern Hinweise auf ein positives kardiovaskuläres Profil im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Aufgrund der einfachen Anwendung ohne zusätzliche Blutzuckerkontrollen kann Saxagliptin zur Therapiezufriedenheit und zu besserer Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes beitragen. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoff ist der blutzuckersenkende Effekt langfristig anhaltend (siehe Modul 4).

In der Anwendung zeigt Saxagliptin im Vergleich zur gesetzten Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in wesentlichen Punkten eine bessere Erfüllung des therapeutischen Bedarfs. Außerdem gilt es zu bedenken, dass es in dieser Zielpopulation einen Anteil von Patienten gibt, für die eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 3.2.4). Diese Einschränkung bezieht sich hauptsächlich auf die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen, die Hypoglykämie. Auch hinsichtlich der unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen auftretenden Gewichtszunahme bestehen Einschränkungen für deren Anwendung. Hier stehen andere Therapiealternativen wie beispielsweise die DPP-4-Inhibitoren zur Verfügung. Aufgrund der dargestellten Situation sieht Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca bei der Patientenpopulation, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden kann, einen besonderen Zusatznutzen von Saxagliptin.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Datenlage zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt. Diabetes ist in Deutschland nicht meldepflichtig und es existieren keine bundesweiten vollständigen Register (Häussler et al., 2010). Derzeit gibt es keine aktuellen bundesweiten Aussagen zur Diabeteshäufigkeit und zu den Neuerkrankungen (Häussler et al., 2010). Der letzte vollständig veröffentlichte Bundes-Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts (RKI) mit repräsentativen Bevölkerungss Stichproben stammt aus dem Jahr 1998 (Thefeld, 1999). In dieser Untersuchung zur Prävalenz des Diabetes mellitus wurden über 7000 Personen in Deutschland mittels Fragebogen und anschließend durch einen Arzt befragt. Damals waren 4,7% bzw. 5,6% der untersuchten Männer bzw. Frauen von Diabetes mellitus betroffen. Aufgrund der Ergebnisse aktuellerer regionaler Studien oder telefonischer Bevölkerungsbefragungen (Selbstangaben ohne ärztliche Bestätigung) ist aber davon auszugehen, dass es seit dem Zeitpunkt der Datenerhebung durch den Bundes-Gesundheitssurvey zu einem bundesweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz gekommen ist (Hauner et al., 2007; Rathmann et al., 2009; Häussler et al., 2010). Die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI (Kurth, 2012), bestätigen mit einer festgestellten Prävalenz von rund 7,2% für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren diese Daten.

In einer aktuellen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im aktuellen International Diabetes Federation (IDF)-Atlas wird darauf hingewiesen, dass es aktuell keine bevölkerungsbezogenen Schätzungen zur Diabetesprävalenz gibt, die bundesweite Aussagen erlauben (Rathmann W., 2011). Weiterhin wird in dieser Stellungnahme angemerkt, dass die Prävalenzeinschätzungen somit nur aus aktuellen populationsbasierten Studien abgeleitet werden können. Allerdings wird die im IDF-Atlas durchgeführte Prävalenzschätzung von 12% für Diabetes mellitus in Deutschland als methodisch fragwürdig erachtet, da Daten aus regionalen Studien mit heterogenem Design und heterogenen Altersgruppen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung extrapoliert wurden und dabei die regionalen Unterschiede hinsichtlich der Diabetes-Prävalenz nicht berücksichtigt wurden. Die Prävalenzschätzung aus dem IDF-Atlas wird in der Stellungnahme daher als insgesamt fragwürdig angesehen. In der Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG werden die Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 und 2010 des RKI und der Studien aus dem Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies (DIAB-CORE)-Verbund (fünf regionale und eine bundesweite Studie) vorgestellt. Aufgrund der beschriebenen Datenquellen wird schließlich

eine Prävalenz von 7-8% des bekannten Diabetes in der erwachsenen deutschen Bevölkerung angenommen.

Für das vorliegende Dossier wurden derzeit aktuelle, möglichst repräsentative und qualitativ hochwertige Daten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf Basis der publizierten Literatur herangezogen. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-I.

Tabelle 3-I: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus

| <b>Studie (Publikation)</b>                                                                                               | <b>Teilnehmer-zahl und Patienten-charakteristika</b>                                 | <b>Methodik/Qualität der Datenerhebung</b>                                                                                    | <b>Berichtete Daten</b>                                                               | <b>Prävalenz bzw. Inzidenz<sup>1</sup></b>         | <b>Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2</b>                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Bundesgesundheitsurvey 1998 RKI <sup>2</sup> (Thefeld, 1999)                                                              | 7124 Teilnehmer, 18-79 Jahre                                                         | Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt                                               | Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands           | Prävalenz: 5,2%<br>Inzidenz: k. A. <sup>3</sup>    | nein                                                                     |
| Telefonischer Gesundheitssurvey 2003 (Burger und Tiemann, 2005)                                                           | 8318 Teilnehmer, deutsch-sprachige Wohnbevölkerung in Privathaus-halten ab 18 Jahren | bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben | u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht         | Prävalenz: 5,8%<br>Inzidenz: k. A.                 | nur als prozentualer Anteil an der Gesamtprävalenz für Diabetes mellitus |
| Telefonischer Gesundheitssurvey 2004 (Ellert et al., 2006)                                                                | 7341 Teilnehmer deutsch-sprachige Wohnbevölkerung in Privathaus-halten ab 18 Jahren  | bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben | u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht, Region und sozialer Schicht | Prävalenz: 6,7%<br>Inzidenz: k. A.                 | Ja (5,0%)                                                                |
| Versichertenstichprobe AOK <sup>4</sup> Hessen/KV <sup>5</sup> Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 (Hauner et al., 2007) | 310.000 Versicherte pro Jahr                                                         | Zufallsstichprobe mit einem Auswahlstich von 18,75%. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung                        | Behandlungsprävalenzen                                                                | Prävalenz: 5,9-7,9% (1998-2004)<br>Inzidenz: k. A. | nein                                                                     |

| Studie (Publikation)                                           | Teilnehmer-zahl und Patienten-charakteristika | Methodik/Qualität der Datenerhebung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Berichtete Daten                                                    | Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>1</sup>                      | Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2                                  |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| DETECT <sup>6</sup> Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)   | 55.518 Patienten (Hauptstudie)                | <p>bundesweite Zufallsstichprobe von 3795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte)</p> <p>Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte</p> <p>Randomisierte Teilstichprobe (n=7519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung</p> | u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ 1+2            | Prävalenz: 15,3%<br>Inzidenz: k. A.                       | Ja (14,7%), (allerdings Diskrepanz bei den Angaben im Text und in der Abbildung) |
| KORA <sup>7</sup> Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al., 2009) | 1353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahren     | Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranz-tests<br>Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008                                                                                                                                                                                                                 | Inzidenz des Typ-2-Diabetes in der älteren Bevölkerung Deutschlands | Prävalenz: k. A.<br>Inzidenz: 15,8 pro 1000 Personenjahre | ja                                                                               |

| <b>Studie (Publikation)</b>                                | <b>Teilnehmer-zahl und Patienten-charakteristika</b>                | <b>Methodik/Qualität der Datenerhebung</b>                                                                       | <b>Berichtete Daten</b>                                                                                              | <b>Prävalenz bzw. Inzidenz<sup>1</sup></b>      | <b>Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2</b> |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| GEDA <sup>8</sup> 2009 (Lange und Ziese, 2010)             | 21.626 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands | Untersuchungszeitraum Juli 2008 bis Juni 2009, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)      | 12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt | Prävalenz: 8,8%<br>Inzidenz: k. A               | nein                                                   |
| Bertelsmann Healthcare Monitor (Hoffmann und Icks, 2011)   | ~1500 Teilnehmer pro Survey                                         | Untersuchungszeitraum 2004 bis 2008, telefonische Befragung (Selbstauskunft)                                     | Prävalenz, u. a. nach Untersuchungsjahr und Krankenkasse                                                             | Prävalenz: 6,9%<br>Inzidenz: k. A               | Nicht differenziert zwischen Typ 1 und 2               |
| GEDA <sup>8</sup> 2010 (Robert Koch-Institut (Hrsg), 2012) | 22.050 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands | Untersuchungszeitraum September 2009 bis Juli 2010, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft) | 12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt | Prävalenz: 8,6%<br>Inzidenz: k. A               | Nein                                                   |
| DEGS 2012 RKI <sup>9</sup> (Kurth, 2012)                   | 7116 Teilnehmer, 18-79 Jahre                                        | Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt                                  | Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands                                          | Prävalenz: 7,2%<br>Inzidenz: k. A. <sup>3</sup> | Nein                                                   |
| (Wilke et al., 2013)                                       | 5,43 Mio Versicherte einer überregionalen Krankenkasse              | Untersuchungszeitraum 1.1.2006 bis 31.12.2008, Auswertung der Versichertendaten                                  | Prävalenz 2006-2008; Inzidenz für 2008; Alter-/Geschlecht und Regionen, Hochrechnung auf Deutschland                 | k. A.                                           | Prävalenz: 5,48%<br>Inzidenz: 0,407%                   |

<sup>1</sup>Gesamtprävalenz für alle Diabetes Typen und für beide Geschlechter

<sup>2</sup>RKI: Robert Koch Institut

<sup>3</sup>k. A.: keine Angaben

<sup>4</sup>AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse

<sup>5</sup>KV: Kassenärztliche Vereinigung

<sup>6</sup>DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment

<sup>7</sup>KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg

<sup>8</sup>GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell

<sup>9</sup>DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Ergebnisse)

Es wurden nur Primärstudien berücksichtigt und keine Publikationen, die Daten aus verschiedenen Studien angeben und diskutieren. Alle in der Tabelle aufgeführten Studien, mit

Ausnahme der KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) Studie (Rathmann et al., 2009), können als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Die KORA Studie liefert aber Angaben zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes und wurde deshalb hier mit aufgeführt. Da die Prävalenzangaben in den Studien sehr differieren, wurde die Prävalenzschätzung in der Stellungnahme der DDG-Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (Rathmann W., 2011) als Grundlage zur Einschätzung der Zahlen benutzt. Diesem Prävalenzbereich (7-8%) kommt die Angabe aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) am nächsten. Diese Studie wird auch im aktuellen deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011 sowie im Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) zu Prävalenzangaben herangezogen.

Bei der AOK Versichertenstichprobe wurden retrospektiv aus GKV-Daten einer 18,75% Zufallsstichprobe in Hessen alle Versicherten mit Diabetes identifiziert und alle medizinischen Leistungen bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ausgewertet (Fall-Kontroll-Studie) (Hauner et al., 2007). Da keine aktuelleren Daten publiziert vorliegen, erscheint die auf die deutsche Wohnbevölkerung hochgerechnete Diabetes-Gesamtprävalenz von 7,9% (Frauen 8,1%, Männer 7,6%) aus dem Jahr 2004 als Schätzer am ehesten angemessen. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund des unterschiedlichen Diabetes-Anteils je nach Versicherung (Hoffmann und Icks, 2011) AOK-Daten vermutlich zu einer Überschätzung der Diabetes-Prävalenz führen.

In Deutschland leiden 5-10% der Diabetes-Patienten an Typ-1-Diabetes, mit einem Erkrankungsgipfel im Alter von 10-15 Jahren (Icks et al., 2005; Hauner, 2011). Der Anteil der Typ-2-Diabetiker wird im Allgemeinen mit 80-90% angegeben (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). Andere Diabetesformen sind weitaus seltener und zahlenmäßig unbedeutend (Hauner, 2011). Im vorliegenden Dossier wird daher der Anteil der Typ-2-Diabetiker an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85% angenommen (Mittelwert der Angabe 80-90%). Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,21 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2012) entspricht dies einer Zahl von ca. 6,4 Millionen Diabetikern (alle Formen;  $7,9\% \cdot 81,21 \text{ Mio}$ ), davon sind ca. 5,5 Millionen Patienten dem Typ-2-Diabetes zuzurechnen ( $85\% \cdot 6,4 \text{ Mio}$ ).

Eine Validierung der Gesamtprävalenz für Deutschland erlaubt der morbiditätsadjustierte Risikostrukturausgleich. In einem aktuellen Evaluationsbericht finden sich die absoluten GKV-Zahlen für Diabetes mellitus ((Drösler et al., 2011), S. 181). Für Q1/2006 ergeben sich hier 5,5 Millionen Diabetiker. Diese Zahl ist prinzipiell in Einklang mit den oben auf der Basis epidemiologischer Studien ermittelten ~5,5 Millionen Diabetikern (Gesamtpopulation), könnte aber die Prävalenz eher überschätzen: Das Gutachten stellt „auffällige“ Prävalenzanstiege ((Drösler et al., 2011), S. 178ff) für Diabetes fest. Deshalb bleibt unklar, wie valide letztlich diese Zahl und vor allem die ~6 Millionen Diabetiker für das Jahr 2009 sind. Das Gutachten stellt dazu fest: „demographische Alterung erklärt somit etwa ein Viertel der Zuwachsrate bei den Diagnosen aus der vertragsärztlichen Versorgung. Ein ähnlich großer demographischer Effekt ist auch bei den Krankenhausdiagnosen sichtbar.“ ((Drösler et al., 2011), S. 178ff). Damit wird deutlich, dass Kodiereffekte sowohl im ambulanten als auch



stationären Bereich einen deutlichen Einfluss auf die Daten haben. Zusammenfassend unterstützen trotz dieser Unsicherheiten dennoch die Daten aus dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich diese Überlegungen zur Epidemiologie. Auch die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI (Kurth, 2012) unterstützten mit aktuellen Daten von rund 7,2% Prävalenz für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren die bisherigen Überlegungen.

### **Abhängigkeit vom Alter, Inzidenz**

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt in Abhängigkeit vom Lebensalters zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen (Hauner et al., 2007), ist erkennbar, dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabetes-Häufigkeit kommt, der bis zum 80. Lebensjahr anhält. Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der GEDA-Studie 2009 (Lange und Ziese, 2010) und 2010 (Robert Koch-Institut (Hrsg), 2012). Hier liegt die Lebenszeitprävalenz (jemals von einer Ärztin bzw. einem Arzt festgestellter Diabetes) bei Männern und Frauen bis zum 45. Lebensjahr unter 5%. In der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen steigt die Prävalenz auf 7,7% bei den Frauen und auf 9,1% bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (Lebenszeitprävalenz/12-Monats-Prävalenz: Frauen 20,1%/17,4%, Männer 20,7%/18,7%). Der Anstieg der Prävalenz ist auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes zurückzuführen, der sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005). Hinsichtlich des höheren Lebensalters wurde in der DETECT Studie (Wittchen et al., 2007) die Prävalenz der gesicherten Arzt Diagnosen (Diabetes mellitus Typ 2) nach Alter (von 18 bis >75 Jahre) für das Jahr 2003 untersucht (Pieper et al., 2005). Dabei zeigte sich, dass die Gruppe der über 75-Jährigen insgesamt 27,9% der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7%, Frauen: 27,5%) (Berechnung aus (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2011) Modul 3, S. 51).

Die Diabetes-Prävalenz ist auch abhängig von der sozialen Schichtzugehörigkeit. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung der GEDA-Studie zeigten eine zunehmende Diabetes-Prävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar. In den neuen Bundesländern sind mehr Personen an Diabetes mellitus erkrankt als in den alten Bundesländern (10,5% versus 8,3%) (Icks et al., 2005; Lange und Ziese, 2010). Detaillierte Zahlen für Berechnungen liegen nicht vor.

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus bei der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen derzeit keine bundesweiten aktuellen Daten vor (Häussler et al., 2010). Aktuelle Daten zur Inzidenz bei Typ-2-Diabetikern existieren für die Altersgruppe von 55-74 Jahren (Rathmann et al., 2009). Bei Männern in diesem Altersbereich lag die Inzidenzrate bei 20,2 pro 1000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Rathmann et al., 2009).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zur Veränderung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im zeitlichen Verlauf werden die Daten aus der AOK Versichertenstichprobe herangezogen. Demnach ist die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus seit 1998 bis zum Jahr 2004 um 33% angestiegen (Hauner et al., 2007).

Eine Übersicht zur Prävalenzentwicklung seit 1998 und eine Berechnung des relativen Anteils für Typ-2-Diabetes (85% der jeweiligen Gesamtprävalenz) auf Basis der Publikation von (Hauner et al., 2007) ist in Tabelle 3-J dargestellt.

Tabelle 3-J: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004

| <b>Jahr</b>                                                    | <b>Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Hauner et al., 2007)</b> | <b>Prävalenz des Diabetes Typ 2 (%) (errechnet aus 85% der Behandlungsprävalenz)</b> |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1998                                                           | 5,9                                                                                                                                 | 5,0                                                                                  |
| 1999                                                           | 6,1                                                                                                                                 | 5,2                                                                                  |
| 2000                                                           | 6,5                                                                                                                                 | 5,5                                                                                  |
| 2001                                                           | 6,9                                                                                                                                 | 5,9                                                                                  |
| 2002                                                           | 7,5                                                                                                                                 | 6,4                                                                                  |
| 2003                                                           | 7,9                                                                                                                                 | 6,7                                                                                  |
| 2004                                                           | 7,9                                                                                                                                 | 6,7                                                                                  |
| <b>Anstieg der Prävalenz (%) im Zeitraum von 1998 bis 2004</b> | <b>33%</b>                                                                                                                          | <b>34%</b>                                                                           |

Auch in aktuellen Auswertungen von Studien des RKI wird ein signifikanter Anstieg der Diabetesprävalenz in Deutschland beschrieben (Heidemann et al., 2011). Als Ursachen für diesen Anstieg wird neben dem demografischen Wandel auch eine bessere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte, eine höhere Sensibilität für chronische Erkrankungen bei Ärzten und in der Bevölkerung sowie eine bessere Diagnosestellung durch Disease-Management-Programme (DMP) diskutiert (Häussler et al., 2010). Der Zuwachs wird v. a. auf eine Zunahme des Typ-2-Diabetes zurückgeführt (Hauner, 2011). Insgesamt ist daher damit zu rechnen, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 auch in den kommenden fünf Jahren ansteigen wird. So gibt es jedes Jahr in der älteren Bevölkerung etwa 300.000 Neuerkrankungen mit Typ-2-Diabetes (Hauner, 2011).

Aktuelle Daten der DEGS Studie des RKI liegen in einer Vorabveröffentlichung vor. Hier zeigt sich von 1998 bis 2011 ein Anstieg der Zahl von Menschen mit diagnostizierter Diabeteserkrankung von 5,2 auf 7,2 Prozent der Bevölkerung (Kurth, 2012). Auf der Basis dieser Daten ist mit einem jährlichen Anstieg der Gesamtprävalenz von ~0,15% zu rechnen (2%:13 Jahre), wobei Demografieeffekte bereits beinhaltet sind. Das entspräche jährlich rund ~125.000 neuen Patienten mit Diabetes (alle Formen;  $\sim 0,15\% \cdot 81,21 \text{ Mio}$ ). Der Anstieg ist damit deutlich geringer als in der Tabelle 3-J oben dargestellt, aber mit rund 2% Anstieg der Patientenzahl pro Jahr immer noch deutlich.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes Arzneimittel)</b> | <b>Anzahl der GKV-Patienten in<br/>der Zielpopulation</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Saxagliptin (als Add-on zu Metformin,<br>Kodierung A)             | 776.929                                                   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Die Berechnungen Tabelle 3-1 beruht auf folgenden Grundlagen:

#### **Validierung der Intercontinental Marketing Services Daten**

Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Saxagliptin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommt, wurden Daten aus dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (Data COMPLETE 12/2011) ausgewertet. Der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Tool beinhaltet mehr als 2500 Praxen und über 3100 Ärzte (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (HAPI) sowie von Diabetologen eingeschlossen. Die Daten wurden im Zeitraum von Januar 2001 (für longitudinale Analysen) bis Dezember 2011 erhoben, für Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen (Altmann, 2012).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2011 jeweils die Diabetes-Prävalenz aller 18- bis 74-Jährigen berechnet und auf Deutschland hochgerechnet. Diese Daten wurden dann mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland in dieser Altersgruppe verglichen (Hoffmann und Icks, 2011). Diese Publikation bot die beste Vergleichbarkeit, da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren macht und zum anderen die Studienpopulation auf eine zumindest ähnliche Altersgruppe eingeschränkt war (18- bis 79-Jährige).

Da in der Publikation von Hoffmann F. et al. nur Angaben zur Diabetesprävalenz insgesamt gemacht wurden (Typ 1 und Typ 2 kombiniert), wurde analog – wie bereits dargestellt – die Prävalenz für Diabetes Typ 2 auf einen Anteil von 85% an der Gesamtdiabetikerzahl geschätzt. Die Ergebnisse der Prävalenzschätzungen im Vergleich:

Tabelle 3-K: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige)

|      | <b>IMS® Disease Analyzer</b> | <b>Hoffmann F. et al. 2011*</b> |
|------|------------------------------|---------------------------------|
| 2001 | 4,2%                         | -                               |
| 2002 | 4,3%                         | -                               |
| 2003 | 4,5%                         | -                               |
| 2004 | 5,1%                         | 5,3%                            |
| 2005 | 5,7%                         | 5,4%                            |
| 2006 | 5,7%                         | 5,5%                            |
| 2007 | 6,6%                         | 6,1%                            |
| 2008 | 6,9%                         | 6,8%                            |
| 2009 | 7,2%                         | -                               |
| 2010 | 7,3%                         | -                               |
| 2011 | 7,8%                         | -                               |

\*Werte berechnet durch Multiplikation der publizierten Gesamtdiabetesprävalenz (Hoffmann und Icks, 2011) mit Faktor 0,85 (Anteil Typ-2-Diabetes)

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität des IMS® Disease Analyzers hinweist. Die Daten des IMS® Disease Analyzers können daher zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Saxagliptin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, genutzt werden.

#### **Patientenzahl der Zielpopulation:**

Als Bevölkerung in Deutschland werden 81,21 Millionen Personen (Statistisches Bundesamt, 2012) angenommen.

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 von 5,5 Millionen Patienten (Herleitung siehe oben, kurz: Diabetes-Gesamtprevalenz der Gesamtbevölkerung von 7,9% (Hauner et al., 2007), davon sind 85% Typ-2-Diabetiker (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011)).

Die Behandlungszahlen der Typ-2-Diabetiker nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (Altmann, 2012). Einschränkung muss gemäß Zulassung zunächst das Alter

berücksichtigt werden, da eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von  $\geq 18$  Jahren besteht (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013). Am Ende der Berechnung wurde die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Wie oben bereits dargestellt, werden 90% GKV-Versicherte angenommen (Bundesgesundheitsministerium, 2012). Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl sind im Detail den folgenden Tabellen zu entnehmen; insbes. Tabelle 3-N.

Die Zahlen zur Detail-Verteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem Disease Analyzer der Firma IMS<sup>®</sup>. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.640.712 Typ-2-Diabetiker (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt). Davon wurden 5.242.485 Patienten medikamentös behandelt im Moving Annual Total (rollierender Zwölf-Monats-Wert; MAT) (Stand 12/2011). Mit Alter  $\geq 18$  und  $< 75$  Jahre wurden 4.692.264 Patienten behandelt. Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung siehe Referenzen). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für Nicht-GKV-Versicherte (10%, siehe oben) vorgenommen. Die Anpassung an die Zielpopulation von Saxagliptin ist bei den IMS-Daten durch die Patientencharakteristika (Alter) berücksichtigt.

Tabelle 3-L: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2011)

| <b>Therapieregime</b>            | <b>Hochgerechnete Population für Deutschland (+)</b> |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Orale Therapie (jede #)</b>   | 3.595.920                                            |
| - Davon Monotherapie             | 2.541.143                                            |
| - Davon Zweifachtherapie         | 913.134                                              |
| - Davon Dreifachtherapie         | 141.643                                              |
| <b>Insulintherapie</b>           |                                                      |
| Insulin Monotherapie             | 882.284                                              |
| Kombination Insulin+ein OAD (#)  | 527.449                                              |
| Kombination Insulin+zwei OAD (#) | 158.270                                              |

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

(+) Prävalenz  $\geq 18$  Jahre. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert.

(#) ohne GLP-1-Agonisten

Diese in Tabelle 3-L genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach Disease Analyzer Daten (Altmann, 2012) wie folgt weiter:

Tabelle 3-M: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie (Jahr 2011)

| <b>Therapieregime</b>                    | <b>Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)</b> |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| OAD Zweifach-Kombinationstherapie Gesamt | 913.143                                                  |
| - davon Metformin+Sulfonylharnstoffe     | 371.621                                                  |
| - davon Metformin+DPP4-Inhibitor         | 416.379                                                  |
| - davon Metformin+Sonstige               | 75.254                                                   |
| - davon Sonstige                         | 49.889                                                   |

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

(\*) Prävalenz. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert.

Um aus diesen Informationen die Zielpopulation für Saxagliptin abzuleiten, ist es hilfreich, sich den Therapiefluss zu verdeutlichen:

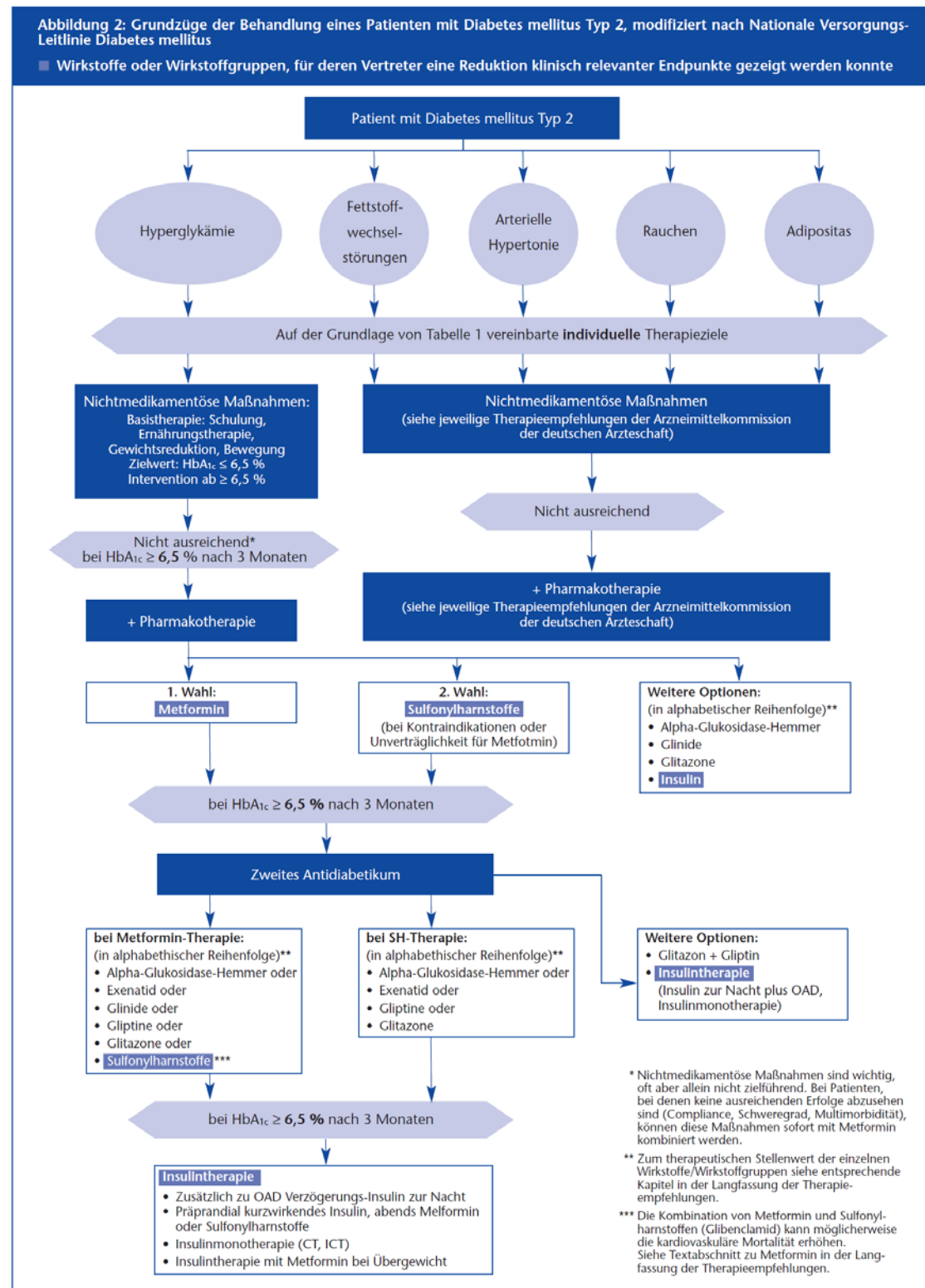


Abbildung 9: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der AkdÄ (AkdÄ, 2009)

Zielpopulation sind in Kodierung A Patienten, die mit der „maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013). Als statische Schätzung für diese Population können insbesondere diejenigen Patienten gelten, die mit Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden. Dies ist auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Klipper, 2012).

Andere denkbare Kombinationen, auch die häufig beobachtete Kombination Metformin plus DPP-4-Inhibitor, sind auf dieser Therapiestufe nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Klipper, 2012) und auch nicht nach dem Algorithmus der DMPs (G-BA, 2009) auf dieser Therapiestufe im Regelfall zu wählen. Wenn man dieser Logik folgt, dann können diese Patientengruppen auch nicht die Zielpopulation in Kodierung A darstellen. Wie weiter oben dargestellt, wird die Kombination von Metformin plus DPP-4-Inhibitor im Falle einer Unverträglichkeit gegen Sulfonylharnstoff jedoch für eine durchaus angemessene Vergleichstherapie gehalten. Diese ist deshalb hier mit aufgeführt und auch bei der Zielpopulation berücksichtigt.

Tabelle 3-N: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2011)

| <b>Therapieregime</b>                                | <b>Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)</b> | <b>Zielpopulation in der GKV (90% der Patienten)</b> |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Metformin<br>+Sulfonylharnstoffe                     | 371.621                                                  | 334.459                                              |
| Alpha-Glucosidase-<br>hemmer+Metformin               | 11.111                                                   | 10.000                                               |
| Glinide+Metformin                                    | 35.578                                                   | 32.020                                               |
| Metformin+Glitazone                                  | 10.480                                                   | 9.432                                                |
| Metformin+Glitazone in<br>Fixkombination             | 18.085                                                   | 16.277                                               |
| DPP-4-Inhibitoren+<br>Metformin in<br>Fixkombination | 325.838                                                  | 293.254                                              |
| DPP-4-Inhibitoren+<br>Metformin                      | 90.541                                                   | 81.487                                               |
| <b>Summe</b>                                         | <b>863.254</b>                                           | <b>776.929</b>                                       |

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

(\*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter ≥18 Jahre, sonst keine Einschränkungen berücksichtigt)

(§) Kennzeichnet nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelte Patientengruppen.

Es gilt zu bedenken, dass die oben berechnete Zielpopulation die maximal mögliche Patientenzahl laut Zulassung darstellt. Es wird dabei von einer tatsächlichen Überschätzung



der Zielpopulation ausgegangen, da nicht von einer 100%-igen Marktdurchdringung im Segment Kombinationstherapie mit zwei OAD nach Vorbehandlung mit Metformin ausgegangen wird. Diese Marktdurchdringung ist allein schon durch die Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V zur Verordnung von Arzneimitteln – Verordnung von Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe) des GKV-Spitzenverbands und der Kassenärztliche Bundesvereinigung nicht zu erwarten (GKV-Spitzenverband und KBV, 2011)

### **3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel)                                            | Bezeichnung der<br>Patientengruppe mit<br>therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen                                                                                                                                                                           | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der<br>Patienten in der<br>GKV |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Saxagliptin (als Add-on zu<br>Metformin)                                                                | Population A1<br>Patienten mit Diabetes mellitus<br>Typ 2 <b>im Alter von 18 bis 74<br/>Jahren</b> , deren Blutzucker mit<br>Metformin allein sowie Diät und<br>Bewegung nicht ausreichend<br>kontrolliert ist.                                               | beträchtlich <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>596.934</b>                        |
|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                               | Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist (368.784 Patienten). Während die vom G-BA 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-Inhibitoren infrage. |                                       |
| Saxagliptin (als Add-on zu<br>Metformin)                                                                | Population A2<br>Patienten mit Diabetes mellitus<br>Typ 2 <b>im Alter von 75 Jahren<br/>und älter</b> , deren Blutzucker mit<br>Metformin allein sowie Diät und<br>Bewegung nicht ausreichend<br>kontrolliert ist (alle Patienten der<br>Zielpopulation)      | gering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 179.996                               |
|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                               | Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist (73.686 Patienten). Während die vom G-BA 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-Inhibitoren infrage.  |                                       |
| Saxagliptin (als Add-on zu<br>Metformin)<br>im Vergleich zur alternativen<br>Vergleichstherapie (DPP4i) | Patienten mit Diabetes mellitus<br>Typ 2 <b>im Alter von ≥ 18 Jahren</b> ,<br>deren Blutzucker mit Metformin<br>allein sowie Diät und Bewegung<br>nicht ausreichend kontrolliert ist<br><b>und die nicht mit<br/>Sulfonylharnstoff therapierbar<br/>sind.</b> | kein Zusatznutzen<br>im Vergleich zur<br>alternativen<br>Vergleichstherapie<br>(DPP4i)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 442.470                               |

(+) Die Einstufungen des Zusatznutzen-Ausmaßes wurden für dieses Dossier in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor vom 4. Oktober 2011 beschriebenen Methodik vorgenommen.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Die Analysen in Modul 4 ergaben ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens in den Altersklassen 18 bis 74 Jahre und 75 Jahre und darüber. Entsprechend wurde die Zielpopulation anhand des IMS-Datensatzes stratifiziert (siehe Tabelle 3-O)

Tabelle 3-O: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2011) – Altersstratifikation

| Therapieregime                                 | gesamte Zielpopulation in der GKV (90% der Patienten) (Altmann, 2012) | davon Patienten im Alter von $\geq 18$ bis 74 Jahre (Altmann, 2012) | davon Patienten im Alter $\geq 75$ Jahre |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Metformin +Sulfonylharnstoffe                  | 334.459                                                               | 228.150                                                             | 106.309                                  |
| Alpha-Glucosidase-hemmer+Metformin             | 10.000                                                                | 6879                                                                | 3121                                     |
| Glinide+Metformin                              | 32.020                                                                | 23.368                                                              | 8652                                     |
| Metformin+Glitazone                            | 9432                                                                  | 7801                                                                | 1631                                     |
| Metformin+Glitazone in Fixkombination          | 16.277                                                                | 12.624                                                              | 3653                                     |
| DPP-4-Inhibitoren+ Metformin in Fixkombination | 293.254                                                               | 249.780                                                             | 43.474                                   |
| DPP-4-Inhibitoren+ Metformin                   | 81.487                                                                | 68.331                                                              | 13.156                                   |
| <b>Summe</b>                                   | <b>776.929</b>                                                        | <b>596.934</b>                                                      | <b>179.996</b>                           |

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

(\*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter  $\geq 18$  Jahre, sonst keine Einschränkungen berücksichtigt)

(§) Kennzeichnet nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelte Patientengruppen.

In beiden Altersgruppen der Zielpopulation befinden sich aber auch Patienten, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden können. Im G-BA Beratungsgespräch vom 20.12.2011 zu Dapagliflozin wurden AZ / BMS darauf hingewiesen, dass diese Patientenpopulation an geeigneter Stelle im Dossier dargestellt werden soll. Anhand der von IMS erhobenen Behandlungsdaten werden ca. 57% der Patienten, die Metformin in Kombination mit einem anderen OAD (siehe Abschnitt 3.2.3) erhalten, nicht

mit der Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff therapiert. Dies entspricht einer Zahl von 442.470 GKV-versicherten Patienten.

Aufgrund der in 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4 (4.4.2 und 4.4.3) hat die Patientenpopulation, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden kann (Teilpopulation), einen besonderen Zusatznutzen, da Onglyza® als wertvolles alternatives OAD den durch kontraindizierte Sulfonylharnstoffe nicht zu deckenden Bedarf befriedigen kann.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen und für Deutschland gültigen, evidenzbasierten Therapieleitlinien für Diabetes mellitus Typ 2 der DDG sowie der AkdÄ und die darin angeführten Referenzen herangezogen. Die dritte deutsche Leitlinie, die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes des ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin wird gegenwärtig überarbeitet (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Zudem wurde auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen wie Langzeiteffekte der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte sowie das Auftreten von Hypoglykämien bei der antihyperglykämischen Therapie wurden nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinische Datenbanken und dem multizentrischen, prospektiven DiaRegis-Register gesucht (<http://www.herzinfarktforschung.de/index.php/publikationen.html>). Für die Studien zu kardiovaskulären Ereignissen wird auf die Literaturrecherche in Modul 4 (4.3.2.3.1.2) verwiesen.

Die zitierten Beschlüsse, Stellungnahmen und Richtlinien des G-BA wurden von dessen Homepage entnommen.

Spezifische Informationen zu Saxagliptin können auf der Homepage der EMA aus dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen werden. Die zitierten Publikationen zu den durchgeführten Zulassungsstudien wurden zudem auch durch die Literaturrecherche zu zu bewertenden Arzneimitteln in Modul 4 (4.3.1.1.2) identifiziert.

Zur Epidemiologie wurde nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie ([http://www.rki.de/cln\\_234/nn\\_205760/DE/Content/GBE/gbe\\_node.html?nnn=true](http://www.rki.de/cln_234/nn_205760/DE/Content/GBE/gbe_node.html?nnn=true)), der DDG sowie der Deutschen Diabetes-Hilfe diabetesDE (<http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2011/>) aufgesucht. Bei dieser Suche wurden auf den Internetseiten sowie in den gefundenen Publikationen weitere Referenzen mit relevanten Veröffentlichungen, wie beispielsweise das Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) identifiziert. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – ersetzt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Saxagliptin wurde durch die Firma IMS Health eine Sonderstudie zur Behandlungssituation von Typ-2-Diabetikern basierend auf den Daten des IMS Disease Analyzers durchgeführt. Die entsprechenden Quellen finden sich in Modul 5 (Altmann, 2012).

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Ahren, B. 2011. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Current diabetes reports*, 11, 83-90.
- [2] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [3] Altmann, V. 2012. Diabetes-Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza - Zusatzanalysen *IMS Health*, V1.0.
- [4] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 64, 1121-9.
- [5] Bloomgarden, Z. T. C. 2008. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes care*, 31, 1913-9.
- [6] Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®). Verfügbar: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>.
- [7] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.
- [8] Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012. Verfügbar:

- <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf> [Aufgerufen am 18.09.2012].
- [9] Bundesgesundheitsministerium. 2012. Krankenversicherung - Funktionen und Aufgaben. Verfügbar: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/grundprinzipien/funktionen-und-aufgaben.html>.
- [10] Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [11] Campbell, R. K. 2009. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*, 49 Suppl 1, S3-9.
- [12] Cox, M. E., Rowell, J., Corsino, L., et al. 2010. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy. *Drug, healthcare and patient safety*, 2, 7-19.
- [13] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
- [14] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes care*, 32, 1649-55.
- [15] Del Guerra, S., Marselli, L., Lupi, R., et al. 2005. Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 19, 60-64.
- [16] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich.
- [17] Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikerarzt*, 40, 296-299.
- [18] Einecke, D. 2008. Langfristiger Überlebensvorteil. *MMW-Fortschr. Med.*, 150, 14-16.
- [19] Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht.
- [20] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [21] G-BA 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) - Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 35, 1542-1569.
- [22] G-BA 2010. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. 1-13.
- [23] Gallwitz, B. 2010. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 25, 1207-17.
- [24] GKV-Spitzenverband und KBV. 2011. Rahmenvorgaben nach §84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2012.
- [25] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Adresse: [http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp\\_qualibericht2010/index.html](http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp_qualibericht2010/index.html) [Aufgerufen am 30.09.2012].
- [26] Hauner, H., Köster, I. & Schubert, I. 2007. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt*, 104:A, 2799-2805.

- [27] Hauner, H. 2011. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, 8-13.
- [28] Häussler, B., Klein, S. & Hangenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: DE, D. (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- [29] Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. 2011. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [30] Hoffmann, F. & Icks, A. 2011. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28, 919-23.
- [31] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus.
- [32] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht V09-04 vom 07.11.2011. Verfügbar: [http://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex\\_override\\_command=element&random=d4e235](http://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex_override_command=element&random=d4e235) [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [33] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*.
- [34] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.
- [35] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: HÄRING HU, G. B., MÜLLER-WIELAND D, USADEL KH, MEHNERT H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [36] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [37] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- [38] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [39] Lange, C. & Ziese, T. 2010. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«.
- [40] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 197-202.
- [41] Manuel, D. G. & Schultz, S. E. 2004. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes care*, 27, 407-14.
- [42] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, obesity & metabolism*, 11, 1138-44.
- [43] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.

- [44] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2011. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6, S131-S136.
- [45] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [46] Mookan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*, 17, 1397-403.
- [47] Mu, J., Woods, J., Zhou, Y. P., et al. 2006. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 55, 1695-704.
- [48] National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). *Royal College of Physicians*.
- [49] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.
- [50] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358, 2560-72.
- [51] Pieper, L., Wittchen, H. U., Glaesmer, H., et al. 2005. [Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 48, 1374-82.
- [52] Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [53] Rathmann, W., Strassburger, K., Heier, M., et al. 2009. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabetic Medicine*, 26, 1212–19.
- [54] Rathmann W., T. T., Schulze M., Scheidt-Nave C., Rothe U., . 2011. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland?
- [55] Regionalbüros von WHO und IDF 1989. Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung. Die St. Vincent Deklaration.
- [56] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [57] Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., et al. 2007. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006063.
- [58] Robert Koch-Institut (Hrsg). 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«.
- [59] Saini, S. D., Schoenfeld, P., Kaulback, K., et al. 2009. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*, 15, e22-33.
- [60] Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., et al. 2011. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European heart journal*, 32, 1900-8.
- [61] Stargardt, T., Gonder-Frederick, L., Krobot, K. J., et al. 2009. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health and quality of life outcomes*, 7, 91.
- [62] Statistisches Bundesamt. 2012. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2012 nach Modell1-W1. Verfügbar: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.



- [63] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [64] Tschöpe, D., Bramlage, P., Binz, C., et al. 2011. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients--an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovascular diabetology*, 10, 66.
- [65] Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52, 2288-98.
- [66] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [67] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138, 69-75.
- [68] Wittchen, H.-U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten.
- [69] World Health Organisation (WHO). 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
- [70] Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes care*, 28, 2948-61.

### **3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

#### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel,<br>zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung<br>der Population<br>bzw.<br>Patientengruppe | Behandlungsmodus                                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl<br>Behandlungen<br>pro Patient<br>pro Jahr                                                              | Behandlungs-<br>dauer je<br>Behandlung<br>(Tage) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Saxagliptin<br>(als Add-on zu Metformin)                                                           | Alle Patienten<br>der<br>Zielpopulation                  | Saxagliptin: oral,<br>einmal täglich eine<br>Tablette à 5 mg<br>Saxagliptin<br>Metformin: oral<br>zweimal täglich je eine<br>Tablette mit Metformin<br>à 1000 mg                                                                                                       | Saxagliptin:<br>365 Tabletten<br>Metformin:<br>730 Tabletten                                                   | 365                                              |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sulfonylharnstoff<br>(als Add-on zu Metformin)                        | Alle Patienten<br>der<br>Zielpopulation                  | Glibenclamid: oral,<br>zweimal täglich eine<br>Tablette mit<br>Glibenclamid<br>à 3,5 mg*<br>oder<br>Glimepirid: oral,<br>einmal täglich eine<br>Tablette mit Glimepirid<br>à 2 mg<br>Metformin: oral<br>zweimal täglich je eine<br>Tablette mit Metformin<br>à 1000 mg | Glibenclamid:<br>2x365=730<br>Tabletten<br><br>Glimepirid:<br>365 Tabletten<br><br>Metformin:<br>730 Tabletten | 365                                              |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sitagliptin (Januvia®)<br>(als Add-on zu Metformin)                   | Teilpopulation                                           | Sitagliptin: oral, einmal<br>täglich eine<br>Filmtablette mit<br>100 mg Sitagliptin<br>Metformin: oral<br>zweimal täglich je eine<br>Tablette mit Metformin<br>à 1000 mg                                                                                               | Sitagliptin:<br>365 Tabletten<br>Metformin:<br>730 Tabletten                                                   | 365                                              |

\* Glibenclamid 3,5 mg bezogen auf eine Tagesdosis von insgesamt 7 mg mikrokristalline Substanz

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Saxagliptin wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 5 mg. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg täglich (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013). Als Vergleichstherapie sind die in Deutschland am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid aufgeführt, da der Sulfonylharnstoff Glipizid in Deutschland nicht zugelassen ist und dementsprechend keine Daten zur Kostenberechnung vorhanden sind. Die Tagesdosen für Glibenclamid, Glimepirid orientieren sich an der amtlichen Fassung der anatomisch-

therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für 2011 (WIdO, 2011). Metformin wird zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 2000 mg (Merck, 2010).

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie bei der unter 3.2.4 berechneten Teilpopulation nicht angewendet werden kann und Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca hier die anderen DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin oder Vildagliptin als die pharmakologisch-therapeutisch eher mit Saxagliptin zu vergleichende Therapie ansieht, werden zudem Angaben zu den auf dem deutschen Markt erhältlichen DPP4-Inhibitoren Sitagliptin (Januvia®) mitgeführt (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2012).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Saxagliptin</b><br>(als Add-on zu Metformin)                                        | Alle Patienten der Zielpopulation               | 365                                  |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sulfonylharnstoff<br>(als Add-on zu Metformin)            | Alle Patienten der Zielpopulation               | 365                                  |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sitagliptin (Januvia®)<br>(als Add-on zu Metformin)       | Teilpopulation                                  | 365                                  |

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b> | <b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Saxagliptin</b><br>(als Add-on zu Metformin)                                               | Saxagliptin: DDD 5 mg;<br>Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabl.<br>Metformin: DDD 2000 mg;<br>Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten                                                                                       |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sulfonylharnstoff<br>(als Add-on zu Metformin)                   | Glimepirid: DDD 2 mg;<br>Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten<br>oder<br>Glibenclamid: DDD 7 mg;<br>Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten<br><br>Metformin: DDD 2000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sitagliptin (Januvia®)<br>(als Add-on zu Metformin)              | Sitagliptin: DDD 100 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabl.<br>Metformin: DDD 2000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten                                                                                           |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (Daily Defined Dosis, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2011 angeführt sowie auf den Fachinformationen für Saxagliptin (Onglyza), Glibenclamid, Glimepirid, sowie Sitagliptin (Januvia®). Die in der Tabelle angegebene DDD für Glimepirid (7 mg) entspricht der galenischen Formulierung als mikrokristalline Substanz (WIdO, 2011).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen

*zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes<br/>Arzneimittel, zweckmäßige<br/>Vergleichstherapie)</b> | <b>Kosten<br/>(Apothekenabgabepreis in Euro nach<br/>Wirkstärke, Darreichungsform und<br/>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br/>Behandlungen Angaben zu deren<br/>Vergütung aus GKV-Perspektive)</b> | <b>Kosten nach Abzug<br/>gesetzlich vorgeschriebener<br/>Rabatte in Euro</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Saxagliptin</b><br>(als Add-on zu Metformin)                                                           | € 178,81<br>(Onglyza® 5 mg, 98 Tabl./Pck., N3)                                                                                                                                                           | € 155,46                                                                     |
|                                                                                                           | Metforminhydrochlorid: € 18,58 (FB)<br>Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)                                                                                                                      | 16,83                                                                        |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sulfonylharnstoff<br>(als Add-on zu Metformin)                               | Glimepirid: € 26,98 (FB)<br>(Glimepirid ratio 2 mg, 180 Tabl./Pck., N3)<br>oder<br>Glibenclamid € 14,74 (FB)<br>GLIB ratio S 3,5, 180 Tabl./Pck., N3)                                                    | 25,23<br><br>12,99                                                           |
|                                                                                                           | Metforminhydrochlorid: € 18,58 (FB)<br>Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)                                                                                                                      | 16,83                                                                        |
|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                          |                                                                              |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sitagliptin (Januvia®)<br>(als Add-on zu Metformin)                          | Sitagliptin: € 187,97<br>(Januvia 100 mg, 98 Tabl./Pck., N3)                                                                                                                                             | 163,80                                                                       |
|                                                                                                           | Metforminhydrochlorid: € 18,58 (FB)<br>Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)                                                                                                                      | 16,83                                                                        |

FB=Festbetrag

In Tabelle 3-6 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils in der größten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung mit notwendiger andauernder Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. Die Berechnungen für Saxagliptin sind auf Basis der ab 01.01.2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der neuen, nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Die Kosten für Saxagliptin (Onglyza® 5 mg) betragen seit 2013 als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 98 Tabletten 179,11 € (Lauer-Taxe Onglyza 5mg, 2012) und nach Abzug von 16% (vom Herstellerabgabepreis von 133,13 €) gesetzlicher Rabatte und 1,75 € Apothekenabschlag 156,06 €. Auf eine Stratifizierung der Patientengruppen nach Nierenfunktion bei der Kostenberechnung wird verzichtet.

Analog dazu wurden auch die Preise für die anderen beschriebenen Therapien berechnet. Patientenzuzahlungen sind dabei nicht berücksichtigt. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) ist für 2013 noch nicht endgültig festgelegt. Im Jahr 2012 betrug dieser

2,05 €. Für 2013 sind in der Lauer-Taxe provisorisch 1,75 € ausgewiesen. Für die Berechnungen in diesem Dossier ist dieser Wert berücksichtigt worden.

Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden anhand der für 2013 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2011). Für Arzneimittel mit Festbetrag nach §35 oder §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt auf der Basis von §130a Abs. 3 SGB keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V. Zwar kann für festbetragsregelte Substanzen dennoch nach §130a Abs. 3b ein 10%-iger Abschlag anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch die Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. So sind 17 von 20 Präparaten mit dem Wirkstoff Glimepirid nicht mehr rabattpflichtig. Für die restlichen 3 wurde ein Rabatt aufgrund jüngster Preisanpassungen fällig. Für alle aufgefundenen Glibenclamid-Präparate war kein Rabatt ausgewiesen. Die von uns zur Kostenberechnung herangezogenen Präparate sind laut Lauertaxe-Eintrag rabattfrei. Da entsprechend der Dossievorlage die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten angegeben werden sollen, wurde vom Apothekenverkaufspreis (AVP) festbetragsregelter Arzneimittel jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung                                                                                                                                                                                                                                                        | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Saxagliptin<br>(als Add-on zu Metformin)                                               | Alle Patienten der Zielpopulation               | Saxagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)                                                                                                                                                                                                                  | 4x pro Jahr                                                              | 4                                                                     |
|                                                                                        |                                                 | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)                                                                                                                                                                                                                    | (4x pro Jahr)                                                            | (4) <sup>1</sup>                                                      |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sulfonylharnstoff<br>(als Add-on zu Metformin)            | Alle Patienten der Zielpopulation               | Glimepirid: Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl)<br>Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c<br>oder<br>Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker, zusätzlich HbA1c, Fruktosamin und Blutfette | 4x pro Jahr<br><br>4x pro Jahr                                           | 4<br><br>4                                                            |
|                                                                                        |                                                 | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)                                                                                                                                                                                                                    | 4x pro Jahr                                                              | 4                                                                     |
|                                                                                        |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                          |                                                                       |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sitagliptin (Januvia®)<br>(als Add-on zu Metformin)       | Teilpopulation                                  | Sitagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)                                                                                                                                                                                                                  | 4x pro Jahr                                                              | 4                                                                     |
|                                                                                        |                                                 | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)                                                                                                                                                                                                                    | (4x pro Jahr)                                                            | (4) <sup>1</sup>                                                      |

<sup>1</sup> abgedeckt durch Nierenfunktionstest für Gliptin-Komponente der Therapie

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Laut der Fachinformation für Saxagliptin ist bei allen Patienten die Nierenfunktion mittels Kreatininbestimmung im Serum vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen zu überwachen. Bei der Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid



(Euglucon®) sind laut Fachinformation Stoffwechselkontrollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchzuführen. Es werden dabei insbesondere Blut- und Harnzuckerbestimmungen sowie zusätzlich HbA1c, Fruktosamin und Blutfettwertbestimmungen aufgeführt. Für Glimepirid (Amaryl®) ist eine Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl) sowie eine Kontrolle des Blut- und Harnzuckers sowie des HbA1c-Wertes erforderlich. Als regelmäßiger Abstand wurde für das vorliegende Dossier eine einmal pro Quartal stattfindende Untersuchung angenommen, da in den Therapieleitlinien der DDG dies als Frequenz für die Therapie-Überwachung des Typ-2-Diabetikers, insbesondere für HbA1c, empfohlen wird (Matthaei et al., 2009) und deswegen auch als minimale Untersuchungshäufigkeit für die anderen Stoffwechselfparameter angenommen werden kann.

Die regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion ergibt sich aus der Fachinformation auch für Metformin (Glucophage®) (Merck, 2010).

Bei der Anwendung von Sitagliptin ist die Nierenfunktion zu überwachen (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2012).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| <b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b> | <b>Kosten pro Einheit in Euro</b> |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Transaminasen                                              | € 0,50                            |
| Kreatinin                                                  | € 0,25                            |
| Blutfette                                                  | € 0,50                            |
| Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)              | € 0,50                            |
| Blutzuckermessung (=Glukose- und HbA1c-Bestimmung)         | € 4,25                            |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-8 sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die sich aus der Bestimmung der Laborparameter ergeben. Die Kosten der GKV-Leistungen pro Einheit setzen sich aus den in Tabelle 3-P aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen

zusammen. Für nicht in Euro bewertete Leistungen werden als Orientierungspunktwert 3,5363 Cent/Punkt angenommen (für 2013, Zugriff 20.01.2013 unter [http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung\\_honorar/10ebm/index.html](http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/index.html)). Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im EBM-Katalog enthalten.

Tabelle 3-P: Zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen

| Laborparameter            | EBM-Ziffer       | Kosten (€)             |
|---------------------------|------------------|------------------------|
| Niere<br>Kreatinin        | 32066            | € 0,25                 |
| Blutfette<br>Cholesterin  | 32060            | € 0,25                 |
| Triglyceride              | 32063            | € 0,25                 |
| Blutbild<br>Leukozyten    | 32036            | € 0,25                 |
| Thrombozyten              | 32037            | € 0,25                 |
| Blutzucker<br>Fruktosamin | k. A.            | k. A.                  |
| Glukose                   | 32057            | € 0,25                 |
| HbA1c <sup>5</sup>        | 32094            | 4,00                   |
| Harnzucker                | Nicht zutreffend | Nicht berechnungsfähig |

k. A.: keine Angaben (im EBM nicht aufgeführt)

<sup>1</sup>AP: Alkalische Phosphatase

<sup>2</sup>GT: Gamma-Glutamyl-Transferase

<sup>3</sup>GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST=Aspartat-Aminotransferase)

<sup>4</sup>GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT=Alanin-Aminotransferase)

<sup>5</sup>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

**Anmerkung:** Blutentnahmekosten erscheinen uns angesichts einer Patientenpopulation mit intensivem behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus und damit verbundenen regelmäßigen, häufigen Arztbesuchen wenig relevant. Zudem unterscheiden sich die Gruppen hier nicht wesentlich, sodass durch diesen Punkt keine Verzerrung der Ergebnisse erfolgt. Deshalb wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine Aufführung dieser Kosten verzichtet.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch*

*bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                       | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                                                              | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro                                                                          | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Saxagliptin</b><br>(als Add-on zu Metformin)                                        | Alle Patienten der Zielpopulation                                                     | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)                                               | € 1,00*                                                                                                            | € 776.929                                                              |
|                                                                                        | Population A1<br>(18 – 74 Jahre)                                                      | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes),                                              | € 1,00*                                                                                                            | € 569.934                                                              |
|                                                                                        | Population A2<br>(75 Jahre und älter)                                                 | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes),                                              | € 1,00*                                                                                                            | € 179.996                                                              |
|                                                                                        | Alle Patienten der Zielpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar sind. | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes),                                              | 1,00*                                                                                                              | € 442.470                                                              |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sulfonylharnstoff<br>(als Add-on zu Metformin)            | Alle Patienten der Zielpopulation                                                     | Nierenfunktion**<br>Leberfunktion <sup>1</sup><br>Blutfette <sup>2</sup><br>Blutbild<br>Blutzucker<br>Harnzucker | € 1,00<br>€ 21,00 <sup>1</sup><br>€ 2,00 <sup>2</sup><br>€ 2,00<br>€ 17,00<br>€ 0,00<br>Gesamt:<br>€ 22,00 - 41,00 | € 17.092.438 <sup>2</sup> –<br>31.854.089 <sup>1</sup>                 |
|                                                                                        | Population A1<br>(18 – 74 Jahre)                                                      | Nierenfunktion**<br>Leberfunktion <sup>1</sup><br>Blutfette <sup>2</sup><br>Blutbild<br>Blutzucker<br>Harnzucker | € 1,00<br>€ 21,00 <sup>1</sup><br>€ 2,00 <sup>2</sup><br>€ 2,00<br>€ 17,00<br>€ 0,00<br>Gesamt:<br>€ 22,00 - 41,00 | € 13.132.548 <sup>2</sup> –<br>24.474.294 <sup>1</sup>                 |
|                                                                                        | Population A2<br>(75 Jahre und älter)                                                 | Nierenfunktion**<br>Leberfunktion <sup>1</sup><br>Blutfette <sup>2</sup>                                         | € 1,00<br>€ 21,00 <sup>1</sup><br>€ 2,00 <sup>2</sup>                                                              | € 3.959.912 <sup>2</sup> –<br>7.379.836 <sup>1</sup>                   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                       | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                 | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro                 | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        |                                                                                       | Blutbild<br>Blutzucker<br>Harnzucker                                | € 2,00<br>€ 17,00<br>€ 0,00<br>Gesamt:<br>€ 22,00 - 41,00 |                                                                        |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sitagliptin (Januvia®)<br>(als Add-on zu Metformin)       | Alle Patienten der Zielpopulation                                                     | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)  | € 1,00*                                                   | € 776.929                                                              |
|                                                                                        | Population A1 (18 – 74 Jahre)                                                         | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)  | € 1,00*                                                   | € 569.934                                                              |
|                                                                                        | Population A2 (75 Jahre und älter)                                                    | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)  | € 1,00*                                                   | € 179.996                                                              |
|                                                                                        | Alle Patienten der Zielpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar sind. | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes), | 1,00*                                                     | € 442.470                                                              |

\* deckt Nierenfunktionstest für Metformin-Komponente mit ab. \*\* Nierenfunktionstest für Metformin-Komponente, 1 Glimepirid, 2 Glibenclamid

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                              | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro                                                                                                       | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Saxagliptin</b><br>(als Add-on zu Metformin)                                        | Alle Patienten der Zielpopulation                                                            | Saxagliptin:<br>€ 581,24<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 650,50                                                     | <b>€ 505.389.128</b>                                           |
|                                                                                        | Population A1<br>(18 – 74 Jahre)                                                             | Saxagliptin:<br>€ 581,24<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 650,50                                                     | € 388.303.118                                                  |
|                                                                                        | Population A2<br>(75 Jahre und älter)                                                        | Saxagliptin:<br>€ 581,24<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 650,50                                                     | € 117.086.660                                                  |
|                                                                                        | Alle Patienten der Zielpopulation, <b>die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar sind.</b> | Saxagliptin:<br>€ 581,24<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 650,50                                                     | € 287.824.920                                                  |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sulfonylharnstoff<br>(als Add-on zu Metformin)            | Alle Patienten der Zielpopulation                                                            | Glimepirid:<br>€ 51,16<br>od.<br>Glibenclamid:<br>€ 52,68<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>GKV-Zusatzk.:<br>€ 22-41<br>gesamt: € 142,94 -<br>160,42 | <b>€ 111.051.642<sup>2</sup> -<br/>125.813.293<sup>1</sup></b> |
|                                                                                        | Population A1<br>(18 – 74 Jahre)                                                             | Glimepirid:<br>€ 51,16<br>od.<br>Glibenclamid:<br>€ 52,68<br>Metformin:<br>€ 68,26                                                             | € 85.323.756 <sup>2</sup> -<br>95.757.665 <sup>1</sup>         |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                              | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro                                                                                                    | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                              | GKV-Zusatzk.:<br>€ 22-41<br>gesamt: € 142,94 - 160,42                                                                                       |                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population A2<br>(75 Jahre und älter)                                                        | Glimepirid:<br>€ 51,16<br>od.<br>Glibenclamid:<br>€ 52,68<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>GKV-Zusatzk.:<br>€ 22-41<br>gesamt: € 142,94 - 160,42 | € 25.728.028 <sup>2</sup> - 28.874.208 <sup>1</sup>     |
| <b>Vergleichstherapie</b><br>Sitagliptin (Januvia®)<br>(als Add-on zu Metformin)                                                                                                                                                                                                                        | Alle Patienten der Zielpopulation                                                            | Sitagliptin:<br>€ 610,06<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 679,33                                                  | <b>€ 527.781.458</b>                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population A1<br>(18 – 74 Jahre)                                                             | Sitagliptin:<br>€ 610,06<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 679,33                                                  | € 405.507.706                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population A2<br>(75 Jahre und älter)                                                        | Sitagliptin:<br>€ 610,06<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 679,33                                                  | € 122.274.431                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Alle Patienten der Zielpopulation, <b>die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar sind.</b> | Sitagliptin:<br>€ 610,06<br>Metformin:<br>€ 68,26<br>Zusatzkosten: € 1<br>gesamt: € 679,33                                                  | € 300.577.610                                           |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. |                                                                                              |                                                                                                                                             |                                                         |

Die in Tabelle 3-10 berechneten Preise beziehen sich auf die in Tabelle 3-6 angegebenen Preise für die jeweiligen Arzneimittel sowie auf die in Tabelle 3-9 angegebenen Zusatzkosten. Die Berechnungen sind zur besseren Nachvollziehbarkeit in Klammern angegeben.

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenzahl entnommen. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert. Exemplarisch für Saxagliptin:

Packungsgröße: 98 Tabletten

Kosten pro Packung (98 Tabletten): 156,06 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 365 Tabletten

Benötigte Packungen (à 98 Tabletten) pro Jahr und Patient: 3,72

→ Medikamentenkosten für Saxagliptin betragen demnach 581,24 € pro Patient und Jahr

Die Zusatzkosten für die Bestimmung der Nierenfunktion (Kreatininwert), die bei allen o. g. Arzneimitteln bzw. Wirkstoffkombinationen anfallen, wurden wie bereits dargestellt zur Vereinfachung jedoch nicht weiter in ihrer Häufigkeit differenziert. Alle laut Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel notwendigen Laboruntersuchungen wurden berücksichtigt, wie für die Zusatzkosten in Tabelle 3-8 ermittelt.

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten, die z. B. aus Ereignissen resultieren, gemäß der vorgegebenen Methodik nicht berücksichtigt werden können. Dies gilt insbesondere für die Punkte Hypoglykämie und Adipositas. Zu den Kosten der Hypoglykämie existiert eine umfangreiche Literatur, wobei viele Kosten bereits kurzfristig auftreten, z. B. Krankenhauseinweisungen. Je nach Schwere der Hypoglykämie und Ermittlungsmethode der Kosten ergeben sich signifikante Kosten pro Ereignis, bei schweren Hypoglykämien etwa 3000 € (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009). Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht auch eine Adipositas beim Diabetes mellitus Typ 2 Zusatzkosten (von Lengerke et al., 2010; von Lengerke und Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion könnte diese Kosten bereits kurzfristig reduzieren (Yu et al., 2007). In der Kombination von Gewichtseffekt sowie den weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile (siehe Modul 4), sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Wille et al., 2011).

Letztlich wird darauf hingewiesen, dass sowohl aus medizinisch-ethischer als auch aus Kostensicht dem Gesamtmanagement des Patienten und seiner individuellen Risikokonstellation eine große Bedeutung zukommt. Eine ausreichende Anzahl an therapeutischen Optionen, gerade auch mit verschiedenen Wirkmechanismen und Vorzügen, erscheint bedeutsam, um letztlich für den individuellen Patienten die richtige Therapie



auswählen zu können. Die Wirkstoffklasse der DPP-4 Inhibitoren und spezifisch Saxagliptin kann einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal neben dem blutzuckersenkenden Effekt auch Gewichtsneutralität besteht. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann für den Patienten belastende und für das Gesundheitssystem teure (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009) Begleit- und Folgeerkrankungen vermeiden.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Saxagliptin ist nicht empfohlen bei schwerer Leberinsuffizienz sowie terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD). Zur Bestimmung der Größe dieser Populationen wurde eine Auswertung der Daten des Disease Analyzers durch die Firma IMS in Auftrag gegeben. Laut der Datenanalyse des Disease Analyzers war der Anteil an Patienten mit Typ-2-Diabetes und schwerer Leberinsuffizienz sowie schwerer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (ESRD) im Jahr 2011 bezogen auf die beobachtbaren Patienten sehr klein (ca. 0,1%) (Altmann, 2012). Dies entspricht bezogen auf die gesamte Zielpopulation einer Patientenzahl von weniger als 800 Patienten. Eine Reduzierung der Zielpopulation durch diese Anwendungseinschränkungen erscheint daher vernachlässigbar.

### Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Mögliche Steuerungswirkungen durch Therapiehinweise, Leitlinien etc. können die Versorgungsanteile deutlich beeinflussen, sind aber schwer in nachvollziehbarer Weise zu quantifizieren (IQWiG, 2011). Die Summe dieser Effekte ist in den beobachteten Anteilen des Marktes implizit berücksichtigt. Allerdings stellen alle bisherigen Darstellungen zur Anzahl von GKV-Patienten – insbesondere in den Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 – die Maximalanzahl dar, d. h. wenn der Versorgungsanteil bei 100% läge.

Spezifisch für die Diabetestherapie scheint uns bedeutsam, dass hier einige sehr wohldefinierte, die Versorgungsanteile regulierende Instrumente wirken. Dies sind insbesondere die DMPs und die Leitsubstanzquoten. So regeln die DMPs, welche Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen, nämlich in der Monotherapie Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten) und Human-Insulin (G-BA, 2009). Während

dies nicht normativ die Medikamentenwahl beeinflusst, so beinhalten doch die Verträge in der Regel ein oder mehrere Arzneimittelklassen (z. B. Metformin-Anteil) als Qualitätsziel. Aufgrund der damit gekoppelten Vergütung besteht ein Anreiz für den behandelnden Arzt, diese Ziele auch umzusetzen (beispielhaft Vertrag in Nordrhein (KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände, 2010). In der Wirkung bedeutet dies, dass der Versorgungsanteil der nicht im DMP enthaltenen Medikamente reduziert wird. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl von Einflussfaktoren ist eine Quantifizierung für Saxagliptin in seiner Anwendung (Kodierungen A-C) jedoch nicht verlässlich möglich. Hingegen bestehen sehr klar definierte Vorgaben für das die Diabetes-Arzneimitteltherapie regulierende Instrument Leitsubstanzquoten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2012).

| Arzneimittelgruppe<br>(Leitsubstanzquote) | A09<br>Antidiabetika<br>exklusive Insuline |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| KV                                        | (Sulfonylharnstoffe<br>und Metformin)      |
| Baden Württemberg                         | 87,2%                                      |
| Bayern                                    | 84,1%                                      |
| Berlin                                    | 89,1%                                      |
| Brandenburg                               | 85,5%                                      |
| Bremen                                    | 94,4%                                      |
| Hamburg                                   | 88,7%                                      |
| Hessen                                    | 86,3%                                      |
| Mecklenburg-Vorpommern                    | 83,6%                                      |
| Niedersachsen                             | 89,3%                                      |
| Nordrhein                                 | 87,8%                                      |
| Rheinland-Pfalz                           | 84,3%                                      |
| Saarland                                  | 89,3%                                      |
| Sachsen                                   | 84,4%                                      |
| Sachsen-Anhalt                            | 85,9%                                      |
| Schleswig-Holstein                        | 89,9%                                      |
| Thüringen                                 | 85,6%                                      |
| Westfalen-Lippe                           | 89,2%                                      |
| <b>Zielwert 2013</b>                      | <b>87%</b>                                 |

Abbildung 10: Leitsubstanzquoten Antidiabetika für 2013

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2012)

Während im Einzelfall damit eine freie Therapieentscheidung möglich ist, bedeutet dies für die Gesamtversorgung und die Versorgungsanteile, dass nur ein Anteil von ca. 13% für orale Arzneimittel außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe zur Verfügung steht. Allein durch die Leitsubstanzquote erscheint uns daher die maximale Patientenzahl für Saxagliptin bereits limitiert.

Die Versorgungsanteile dieser alternativen Therapieoptionen sind nur allmählich über die Jahre angewachsen. Der Anteil der Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit DPP-4-Hemmern behandelt wurden, lag im dritten Jahr nach Markteinführung (der ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe) lediglich in der Größenordnung von ~9% (Altmann, 2012). Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Saxagliptin auch im

dritten Jahr nach Markteinführung einen deutlich geringeren Versorgungsanteil als in Abschnitt 3.2.3 maximal dargestellt.

### **Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen**

Saxagliptin zeigte sich in Kombination mit Metformin in den 24-wöchigen klinischen Studien D1680C00006 und CV181014 (in Modul 4 für den Nutzen verwendete placebokontrollierte Studien) allgemein als gut verträglich und nur wenige Patienten brachen ihre Teilnahme vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse ab. Die Abbruchrate in der D1680C00006 Studie betrug 2,1%, in der Saxagliptin- plus Metformingruppe (gegenüber einer Abbruchquote von 1,0% in der Placebo- plus Metformingruppe). In der Studie CV181014 lag die Abbruchquote wegen unerwünschter Ereignisse bei 3,1% in der Saxagliptin- plus Metformingruppe (1,1% Placebo- plus Metformingruppe). Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Hinsichtlich Patientenpräferenzen liegen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor. Jedoch ist bekannt, dass für die Lebensqualität des Patienten insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtseffekte eine wichtige Rolle spielen (Marrett et al., 2009). Aufgrund des therapeutischen Profils von Saxagliptin erscheint deshalb ein gewisser Grad an Patientenpräferenz für dieses Produkt innerhalb der OAD und der DPP-4 Klasse wahrscheinlich. Eine verlässliche Quantifizierung dieser Effekte spezifisch für Saxagliptin ist zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

### **Marktanteile**

Eine weitere Minderung der errechneten Kosten für die Therapie mit Saxagliptin ergibt sich aus dem Umstand, dass Saxagliptin nur einen Teil des Gesamtmarktes für DPP4i bedient. In der Kombinationstherapie mit Metformin betrug dieser Anteil von Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin im Jahr 2011 behandelt wurden 66,98% aller Patienten die mit Metformin+DPP4i behandelt wurden (Altmann, 2012). Dies unterstreicht, dass die in diesem Modul regelgerecht durchgeführte Kostenberechnung die tatsächlich durch Saxagliptin entstehenden Kosten überschätzt.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden deutlich geringere Gesamtkosten erwartet. Begründet ist dies durch den geringeren Versorgungsanteil von Saxagliptin.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurde den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung handelt wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxen Einträge (Stand September 2012), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Zusatzkosten wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Arzneimittel Fachinformationen, den im EBM-Katalog angegebenen Preise für Laboruntersuchungen sowie den Daten der Firma IMS zu den betreffenden Patientenpopulationen (Altmann, 2012) berechnet.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Altmann, V. 2012. Diabetes-Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza - Zusatzanalysen *IMS Health*, V1.0.
- [2] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.
- [3] G-BA 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) - Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 35, 1542-1569.
- [4] GKV-Spitzenverband. 2011. Bekanntmachung des GKV-Spitzenverbandes vom 28.06.2011 zur Festbetragsumrechnung für verschreibungspflichtige Arzneimittel auf die ab 01.01.2012 geltende Arzneimittelpreisverordnung gemäß § 35 Abs. 9 SGB V sowie zu Zuzahlungsfreistellungsgrenzen.
- [5] IQWiG. 2011. *Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19 vom 28.12.2011* [Online]. Adresse: [https://http://www.iqwig.de/a11-19-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a.986.html?tid=1449&phlex\\_override\\_command=element](https://http://www.iqwig.de/a11-19-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a.986.html?tid=1449&phlex_override_command=element) [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [6] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2012. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2013. Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS%5EDMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=7568c8fc2c11a74376a99cc7ca874779&DocId=003764675&Page=1> [Aufgerufen am 02.02.2013].
- [7] KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände. 2010. Vertrag über ein strukturiertes Behandlungsprogramm (DMP) nach § 137 f SGB V zur Verbesserung der Qualität der ambulanten Versorgung von Typ 2-Diabetikern. Verfügbar: [http://www.kvno.de/downloads/dmp\\_diab2\\_vertrag.pdf](http://www.kvno.de/downloads/dmp_diab2_vertrag.pdf) [Aufgerufen am 12.03.2012].

- [8] Lauer-Taxe Onglyza 5mg 2012. Lauer-Taxe Onglyza 5mg.pdf.
- [9] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, obesity & metabolism*, 11, 1138-44.
- [10] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [11] Merck 2010. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten.
- [12] MSD Sharp & Dohme GmbH 2012. Fachinformation Januvia
- [13] Scherbaum, W. A., Goodall, G., Erny-Albrecht, K. M., et al. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes patients with a history of macrovascular disease: a German perspective. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*, 7, 9.
- [14] von Ferber, L., Koster, I. & Hauner, H. 2007. Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 115, 97-104.
- [15] von Lengerke, T., Hagenmeyer, E. G., Gothe, H., et al. 2010. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 118, 496-504.
- [16] von Lengerke, T. & Krauth, C. 2011. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas*, 69, 220-9.
- [17] WIdO. 2011. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011.
- [18] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2011. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 12, 205-18.
- [19] Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., et al. 2007. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Current medical research and opinion*, 23, 2157-69.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Laut der Fachinformation ist Onglyza® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013) bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Die empfohlene Dosis von Onglyza® ist 5 mg einmal täglich als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin.

Ältere Menschen (≥65 Jahre): Eine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, wird nicht empfohlen. Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen werden.

Niereninsuffizienz: 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. Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor. Daher sollte Saxagliptin bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden. Onglyza® wird für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht empfohlen. Da die Dosis von Onglyza basierend auf der Nierenfunktion auf 2,5 mg begrenzt werden sollte, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung mit Onglyza® empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden.

Leberinsuffizienz: Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.

Kinder und Jugendliche: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Onglyza® bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von <18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung: Onglyza® kann unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die Einnahme der doppelten Dosis an einem Tag sollte vermieden werden.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor, einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischer Schock und Angioödem.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:**

Allgemein: Onglyza® sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Onglyza® ist kein Ersatz für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

Pankreatitis: Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Nach Absetzen von Saxagliptin wurde ein Rückgang der Pankreatitis beobachtet. Wenn eine Pankreatitis vermutet wird, sollten Onglyza® und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.

Niereninsuffizienz: Eine Anpassung der Einzeldosis wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Saxagliptin sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, und wird für die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht empfohlen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Onglyza® empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen in regelmäßigen Abständen stattfinden.

Leberinsuffizienz: Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen: Sulfonylharnstoffe und Insulin sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis bei Kombination mit Onglyza® zu reduzieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen: Onglyza® darf nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Dipeptidyl-Peptidase-

4-(DPP4)Inhibitor hatten. Im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischer Schock und Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, ist Onglyza® abzusetzen, andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten.

Ältere Patienten: Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen werden.

Hauterkrankungen: In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet. Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Onglyza® bekannt. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

Herzinsuffizienz: Erfahrungen bei Patienten in den NYHA (New York Heart Association)-Klassen I-II sind limitiert. Es liegen keinerlei Erfahrungen aus klinischen Studien mit Saxagliptin bei Patienten in den NYHA-Klassen III-IV vor.

Immunsupprimierte Patienten: Immunsupprimierte Patienten, z. B. Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde, wurden im klinischen Programm von Onglyza® nicht untersucht. Daher ist das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren: Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza® reduzieren.

Laktose: Die Tabletten enthalten Laktose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:**

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln gering ist. Saxagliptin wird hauptsächlich über Cytochrom-P450 3A4/5



(CYP3A4/5) verstoffwechselt. In In-vitro-Studien wirkten Saxagliptin und sein Hauptmetabolit weder als Inhibitor von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 bzw. 3A4 noch als Induktor von CYP1A2, 2B6, 2C9 bzw. 3A4. In Studien mit gesunden Probanden wurde weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten durch Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin signifikant verändert. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Diltiazem bzw. Ketoconazol durch Saxagliptin nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem mäßigen CYP3A4/5-Inhibitor Diltiazem erhöhte die  $C_{\max}$  von Saxagliptin um 63% bzw. die AUC (Area under the curve) um das 2,1-fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 44% bzw. 34% gesenkt. Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die  $C_{\max}$  von Saxagliptin um 62% bzw. die AUC um das 2,5-fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 95% bzw. 88% gesenkt. Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin reduzierte die  $C_{\max}$  von Saxagliptin um 53% und die AUC um 76%. Der Anteil des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP4-Aktivität wurden innerhalb des Dosierungsintervalls durch Rifampicin nicht beeinflusst. Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und CYP3A4/5-Induktoren, mit Ausnahme von Rifampicin (wie z. B. Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital und Phenytoin), wurde nicht untersucht und kann zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Saxagliptin und einer erhöhten Konzentration seines Hauptmetaboliten führen. Die Blutzuckerkontrolle sollte sorgfältig bewertet werden, wenn Saxagliptin gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird. Die Auswirkungen von Rauchen, Diäten, pflanzlichen Mitteln und Alkoholgenuss auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin wurden nicht explizit untersucht.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft: die Anwendung von Saxagliptin wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Onglyza® sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit: ob Saxagliptin beim Menschen in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metabolit in die Milch gezeigt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung abgesetzt wird. Bei der Entscheidung müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität: die Wirkung von Saxagliptin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Wirkungen auf die Fertilität wurden bei hohen Dosen, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten (siehe Abschnitt 5.3), an männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onglyza® hat möglicherweise einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte man beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass in Zusammenhang mit Saxagliptin in Studien über Schwindel berichtet wurde.

### Nebenwirkungen Zusammenfassung des Unbedenklichkeitsprofils

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Onglyza® behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit randomisiert. In einer gepoolten Analyse wurde eine vergleichbare Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, und bei Patienten, die Placebo erhielten, festgestellt. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, höher als bei jenen, die Placebo erhielten (3,3% im Vergleich zu 1,8%).

### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen, die bei  $\geq 5\%$  der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, oder die, die bei  $\geq 2\%$  der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und die  $\geq 1\%$  häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 1 unten aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Erfahrungen seit Markteinführung aus klinischen Studien und Spontanberichten: Tabelle 2 unten zeigt zusätzliche Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung gemeldet worden sind. Die Häufigkeiten basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit**

| Systemorganklasse<br>Nebenwirkung                                   | Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime |                                           |                                                                |                                               |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                     | Saxagliptin<br>Monotherapie                          | Saxagliptin mit<br>Metformin <sup>1</sup> | Saxagliptin mit<br>einem Sulfonylharn-<br>stoff (Glibenclamid) | Saxagliptin mit<br>einem Thiazolid-<br>indion |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |                                                      |                                           |                                                                |                                               |
| Infektion der oberen Atemwege                                       | häufig                                               | häufig                                    | häufig                                                         | häufig                                        |
| Harnwegsinfektion                                                   | häufig                                               | häufig                                    | häufig                                                         | häufig                                        |
| Gastroenteritis                                                     | häufig                                               | häufig                                    | häufig                                                         | häufig                                        |
| Sinusitis                                                           | häufig                                               | häufig                                    | häufig                                                         | häufig                                        |
| Nasopharyngitis                                                     |                                                      | häufig <sup>2</sup>                       |                                                                |                                               |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        |                                                      |                                           |                                                                |                                               |
| Hypoglykämie                                                        |                                                      |                                           | sehr häufig <sup>3</sup>                                       |                                               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               |                                                      |                                           |                                                                |                                               |
| Kopfschmerzen                                                       | häufig                                               | häufig                                    | häufig                                                         | häufig                                        |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                      |                                           |                                                                |                                               |
| Erbrechen                                                           | häufig                                               | häufig                                    | häufig                                                         | häufig                                        |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                      |                                           |                                                                |                                               |
| Periphere Ödeme                                                     |                                                      |                                           |                                                                | häufig <sup>4</sup>                           |

<sup>1</sup> Saxagliptin sowohl in der *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin als auch in der initialen Kombination mit Metformin.

<sup>2</sup> Nur in der initialen Kombinationstherapie mit Metformin.

<sup>3</sup> Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. Die Häufigkeit nachgewiesener Hypoglykämien mit Onglyza 5 mg (0,8 %) und Placebo (0,7 %) wurde als „gelegentlich“ angegeben.

<sup>4</sup> Alle beobachteten Nebenwirkungen in Bezug auf periphere Ödeme waren von geringer bis mäßiger Intensität und führten in keinem Fall zu einem Absetzen der Studienmedikation.

**Tabelle 2 Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen**

| Systemorganklasse<br>Nebenwirkung                                                                | Häufigkeit von Nebenwirkungen <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                   |                                            |
| Übelkeit                                                                                         | Häufig                                     |
| Pankreatitis                                                                                     | Gelegentlich                               |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                             |                                            |
| Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>2</sup> (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)                       | Gelegentlich                               |
| Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) | Selten                                     |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                                        |                                            |
| Angioödem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)                                                         | Selten                                     |
| Dermatitis                                                                                       | Gelegentlich                               |
| Pruritus                                                                                         | Gelegentlich                               |
| Hautausschlag <sup>2</sup>                                                                       | Häufig                                     |
| Urtikaria                                                                                        | Gelegentlich                               |

<sup>1</sup> Die Schätzungen für die Häufigkeiten basieren auf einer gepoolten Analyse der klinischen Studien für die Saxagliptin-Monotherapie, die *Add-on*-Kombination mit Metformin und die initiale Kombination mit Metformin, die *Add-on*-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und die *Add-on*-Kombination mit einem Thiazolidindion.

<sup>2</sup> Diese Nebenwirkungen wurden auch in klinischen Studien vor der Zulassung identifiziert, entsprechen aber nicht den Kriterien der Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse, für die der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel in Betracht zog und die bei mindestens zwei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, mehr als in der Kontrollgruppe, berichtet wurden, werden im Folgenden, unterteilt nach Behandlungsregimen, beschrieben.

In der Monotherapie: Schwindel (häufig) und Müdigkeit (häufig).

In der Add-on-Therapie zu Metformin: Dyspepsie (häufig) und Myalgie (häufig).

In der Add-on-Therapie zu einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid): Müdigkeit (gelegentlich), Dyslipidämie (gelegentlich) und Hypertriglyceridämie (gelegentlich).

Bei der initialen Kombination mit Metformin: Gastritis (häufig), Arthralgie (gelegentlich), Myalgie (gelegentlich) und erektile Dysfunktion (gelegentlich).

In der Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff: Schwindel (häufig), Erschöpfung (häufig), Flatulenz (häufig).

Hypoglykämie: Als Hypoglykämie-Ereignisse wurden alle Berichte über eine Hypoglykämie gewertet; eine gleichzeitige Glucose-Messung war nicht erforderlich.

Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoffen betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 10,2% für Onglyza 5 mg und 6,3% für Placebo.

Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 18,4% für Onglyza<sup>®</sup> 5 mg und 19,9% für Placebo.

Untersuchungen: In allen klinischen Studien war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Labor-Parameter bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Anzahl an Lymphozyten beobachtet. In der Placebo-kontrollierten, gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenzahl von etwa 2200 Zellen/ $\mu$ l, eine mittlere Abnahme von etwa 100 Zellen/ $\mu$ l in Relation zu Placebo beobachtet. Die mittlere absolute Anzahl an Lymphozyten blieb stabil bei einer täglichen Anwendung über eine Behandlungsdauer bis zu 102 Wochen. Die Abnahme der Lymphozytenzahl war nicht mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Die klinische Signifikanz dieser Abnahme der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

Überdosierung: Onglyza<sup>®</sup> hat sich als sicher und gut verträglich erwiesen. Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über 2 Wochen (entspricht dem 80-fachen der empfohlenen Dosis) wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt auf das QTc-Intervall oder auf die Herzfrequenz festgestellt. Falls eine Überdosierung erfolgt, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlungsmaßnahme

erfolgen. Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23% der Dosis über 4 Stunden).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein Anhang IV zum EPAR von Onglyza® liegt nicht vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine generelle Risikominimierung wird durch entsprechende Kontraindikationen, Warn- und Sicherheitshinweise und die Darstellung der Nebenwirkungen in der Fachinformation und der Packungsbeilage sichergestellt.

Tabelle 3-Q: Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken aus dem EU-Risk-Management-Plan (Bristol Myers-Squibb Company, 2012)

| Risiko                           | Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten | Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung |
|----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|
| Wichtige identifizierte Risiken: |                                         |                                              |

| <b>Risiko</b>                  | <b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Überempfindlichkeitsreaktionen | <p>Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.</p> <p>Epidemiologisches Programm zur Erfassung von Hospitalisationen und Notfallambulanzbesuchen aufgrund schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen.</p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen werden im Rahmen einer Studie zur kardiovaskulären Sicherheit untersucht</p> | <p>Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.</p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen sind im SmPC aufgeführt:</p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen</p> |

| <b>Risiko</b>                                                          | <b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pankreatitis                                                           | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.<br>Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien<br>Pankreatitis wird als sekundäres Zielkriterium in einer größeren Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Onglyza untersucht (Study CV181088 /D1680C00003; SAVOR).<br>Weiterhin ist eine verblindete, unabhängige Bewertung der Berichte von Pankreatitisfällen gegenwärtig teil des Monitoringplans | Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.<br>Pankreatitis ist aufgeführt unter Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen und Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen                                                      |
| Infektionen                                                            | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.<br>Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien<br>Epidemiologisches Programm zur weiteren Risikobeurteilung von Infektionen mit Hospitalisierung                                                                                                                                                                                                         | Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.<br>Spezifische Infektionsereignisse sind in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen aufgeführt.                                                                                                |
| Unerwünschte Ereignisse mit Beteiligung des gastrointestinalen Systems | Routinepharmakovigilanz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.<br>Spezifische unerwünschte Ereignisse im gastrointestinalen System sind in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen aufgeführt.                                                                |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken:</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hautläsionen (ulcerative und nekrotische Läsionen)                     | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.<br>Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien<br>Hautreaktionen sind ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.                                                                                                                                                                                                                | Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.<br>Hautläsionen sind in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen, Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen und Abschnitt 5.3 Vorklinische Ergebnisse zur Sicherheit aufgeführt. |
| Lymphopenie                                                            | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.<br>Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.<br>Wirkung auf Lymphocytenwerte ist in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen der SmPC aufgeführt.                                                                                            |

| <b>Risiko</b>                                    | <b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Lymphocytenwert ist ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                     |
| Thrombocytopenie                                 | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.<br>Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien<br>Thrombocytenwert ist ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.                                                                     | Keine                                                                                                                                                               |
| Hypoglykämie                                     | Routinepharmakovigilanz<br>Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien                                                                                                                                                                                                                 | Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.<br>Hypoglykämie ist in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen und Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen |
| Opportunistische Infektionen                     | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.                                                                                                                                                                                                                        | Keine                                                                                                                                                               |
| Knochenfrakturen                                 | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.<br>Frakturen werden als sekundäres Zielkriterium in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit untersucht.                                                                                                                 | Keine                                                                                                                                                               |
| Schwere Hautreaktionen                           | Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.<br>Epidemiologieprogramm zur Risikobewertung bei Hospitalisationen und Notfallambulanzbesuchen mit schweren Hautreaktionen.<br>Hautreaktionen sind ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit. | Keine                                                                                                                                                               |
| Wichtige fehlende / unzureichende Informationen: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                     |



| <b>Risiko</b>                                                                                                                                                                                    | <b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sicherheit bei Patienten $\geq 75$ Jahre                                                                                                                                                         | Routinepharmakovigilanz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Produktinformation (SmPC) ist ausreichend.<br>Spezifische Informationen für ältere Patienten sind in der SmPC enthalten in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften                                                                                            |
| Pädiatrischen Altersklassen (<18 Jahre alt)                                                                                                                                                      | Routinepharmakovigilanz<br>Ein pädiatrischer Forschungsplan wurde von EMA und FDA genehmigt und Studien wurden 2011 begonnen                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Sicherheit wurde in dieser Population nicht untersucht.<br>Der pädiatrische Forschungsplan und die entsprechenden Studien sind unter Abschnitt 1.3.1 des Risk-Management-Plans näher beschrieben.<br>Spezifische Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind in der SmPC enthalten und in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung beschrieben. |
| Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion                                                                                                                                        | Routinepharmakovigilanz<br>Epidemiologieprogramm zur Risikobewertung bei Hospitalisationen wegen akutem Lebersversagen.<br>Auffälligkeiten der Leberwerte sind Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.                                                                                                                                                                                            | Spezifische Informationen zum Gebrauch von Saxagliptin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist in der SmPC in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen beschrieben.                                                                                                        |
| Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (definiert als bedeutsames kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate) und Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion (CHF) III und IV | Routinepharmakovigilanz<br>Eine Studie wird durchgeführt um die Wirkung von Saxagliptin auf die Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen, Myokardinfarkten und Schlaganfällen bei Typ-2-Diabetes-Patienten abzuschätzen.<br>Weiterhin: unabhängige Bewertung kardiovaskulärer Parameter im klinischen Entwicklungsprogramm.<br>Epidemiologisches Forschungsprogramm zur Bewertung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse | Sicherheit wurde in dieser Population nicht untersucht.<br><br>Aus den klinischen Studien mit Saxagliptin liegen zu Patienten mit Herzversagen (HYHA III IV) in der SmPC keine Informationen vor: Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen                                                                                                                    |

| Risiko                                               | Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten                                                                                                                                                                                                                                                                      | Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunsupprimierte Patienten                          | Routinepharmakovigilanz<br>Beschreibende Analysen werden bei Patienten mit bekannter Immunsuppression durchgeführt. Des Weiteren sind Analysen zu den möglicherweise unterschiedlichen Hazard Ratios nach Patientencharakteristika in 6 epidemiologischen Studien vorgesehen (Annex 5 Risk-Management-Plan). | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit | Routinepharmakovigilanz<br>Schwangerschaftsbeobachtungen                                                                                                                                                                                                                                                     | Spezifische Informationen zum Gebrauch von Saxagliptin während Schwangerschaft und Stillzeit ist in der SmPC beschrieben:<br>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit<br>Auswirkungen auf die Fertilität sind in<br>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit beschrieben. |
| Malignitäten/<br>Neubildungen                        | Routinepharmakovigilanz<br>Kreberkrankungen bei Patienten mit Saxagliptinbehandlung werden als Sicherheitsparameter in der Studie zur kardiovaskulären Sicherheit erhoben                                                                                                                                    | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Die dargestellten Inhalte der routinemäßigen Pharmakovigilanz wurden vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als adäquat zur Überwachung der Sicherheit dieses Produkts angesehen.

Über die Produktinformation hinausgehend werden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung als notwendig erachtet (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2011).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen, entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA, auf den Informationen aus der Fachinformation für Saxagliptin, dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Saxagliptin implementiert ist.

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Bristol Myers-Squibb Company 2012. Saxagliptin European Union Risk Management Plan V. 2.
- [2] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG 2011. Onglyza Gebrauchsinformation / Packungsbeilage.
- [3] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.

