

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.07.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Add-on	Zugabe zu
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DPP-4-Inhibitor	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Met	Metformin
Mio	Millionen
MWD	Mittelwertdifferenz
NW	Nebenwirkungen
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutisches Unternehmen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus
Saxa	Saxagliptin
SGB	Sozialgesetzbuch
SU	Sulfonylharnstoff(e)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (unabhängige akademische Studiengruppe)
VT	Vergleichstherapie
W	Wochen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Saxagliptin ist ein hochpotenter, selektiver, reversibler, kompetitiver, oral verfügbarer Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor (DPP-4-Inhibitor). Diese Inhibition führt nach Glukoseaufnahme zu einem Anstieg der Konzentration der aktiven Inkretinhormone, zu einer Abnahme der Glucagonkonzentration und zu einer erhöhten Sensitivität der glukoseabhängigen Betazellen, was zu einer erhöhten Insulin- und C-Peptid-Konzentration im Blut führt. Saxagliptin verbessert die Blutzuckerkontrolle, indem es die Nüchternglukose sowie die Glukosekonzentration nach Mahlzeiten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) senkt. Die Behandlung mit Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin (Met) ist mit einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko verbunden und führt nicht zu einer Gewichtserhöhung.

Saxagliptin ist einer von vier aktuell in Deutschland zugelassenen DPP-4-Inhibitoren. DPP-4-Inhibitoren unterscheiden sich grundsätzlich von anderen zur Behandlung des T2DM in der Monotherapie zur Verfügung stehenden Therapien: α -Glukosidasehemmern (vermindern die intestinale Glukoseresorption, sehr häufig gastrointestinale Nebenwirkungen), Glitazonen (steigern die Insulinsensitivität, Risiko von Herzinsuffizienz und Frakturen), Met (Hemmung der Glukoneogenese und der intestinalen Glukoseresorption, Verbesserung der Insulinsensitivität), SGLT-2-Inhibitoren (vermehrte Glukoseausscheidung über Urin), Sulfonylharnstoffe (SU) / SU-Analoga (glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion) sowie Insulin (Injektion, Insulinersatz); eine Behandlung mit den beiden zuletzt genannten Substanzklassen birgt das Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Onglyza [®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:		
<u>Als Monotherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. 	26. Juli 2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Onglyza [®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:	
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit	
<ul style="list-style-type: none"> • Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009
<ul style="list-style-type: none"> • einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	01. Oktober 2009
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit	
<ul style="list-style-type: none"> • Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	18. Februar 2013
Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	22. November 2011

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin)	Sulfonylharnstoff (SU) (Glibenclamid, Glimepirid)*
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Zusätzlich wurde im Einklang mit der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-35 vom 20.12.2011 für den Wirkstoff Dapagliflozin für diejenigen Patienten, für welche die zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet ist und für die Insulin aber noch nicht angezeigt ist, ein Vergleich mit einer alternativen oralen Vergleichstherapie (andere DPP-4-Inhibitoren) durchgeführt.</p>		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat auf Antrag vom 09.11.2011 am 20.12.2011 für den Wirkstoff Dapagliflozin stattgefunden (Vorgangsnummer: 2011-B-35).

Dabei wurde für Dapagliflozin in der restriktiven Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit **Sulfonylharnstoff (SU) (Glibenclamid, Glimepirid)** als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA festgelegt.

Diese Vorgabe wurde als grundsätzliche Festlegung des G-BA zur zVT im Anwendungsgebiet „restriktive Monotherapie“ verstanden und deswegen auch auf die Nutzenbewertung von Saxagliptin übertragen.

Zusätzlich wird für Patienten, für die SU oder Met nicht infrage kommen (z.B. aufgrund einer schweren Niereninsuffizienz) und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, eine alternative

Vergleichstherapie gewählt, da für diese Patienten ein Vergleich mit der zVT SU weder sinnvoll noch möglich ist. Bei diesen Patienten DPP-4-Inhibitoren die orale Therapie der ersten Wahl. Deshalb wurde die **Monotherapie mit einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie** herangezogen. DPP-4-Inhibitoren weisen eine zuverlässige antihyperglykämische Wirksamkeit auf und werden in den Leitlinien der DDG (Deutsche Diabetes-Gesellschaft) als mögliche Behandlungsoption empfohlen. Der G-BA sieht in seinem Therapiehinweis-Entwurf zu den Gliptinen einen Vorteil der DPP-4-Inhibitoren, welcher in einem niedrigen Hypoglykämierisiko liegt. Zudem haben sich DPP-4-Inhibitoren mittlerweile nachhaltig in der Versorgungspraxis bewährt, denn sie stellen die am häufigsten verordnete Alternative zur vom G-BA festgelegten zVT dar und unterliegen keinerlei regelhaften Verordnungseinschränkungen (wie etwa Glitazone und Glinide).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ergebnisse zum **Zusatznutzen** basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Saxagliptin (4 Studien: CV181011, CV181038, D1680C00005 und D1680C00008) und der zVT SU in der Zielpopulation (4 Studien: Hoffmann und Spengler, 1994; Segal et al., 1997; Schade et al., 1998; Garber et al., 2002) mit Placebo als Brückenkomparator.

Zur Darstellung der Evidenz vs. der alternativen VT (Vergleichstherapie) (andere DPP-4-Inhibitoren) wurden adjustierte indirekte Vergleiche zwischen den oben genannten Saxagliptin-Studien und 7 placebokontrollierten Studien mit anderen DPP-4-Inhibitoren durchgeführt.

Vergleich versus zVT

Für den Endpunkt **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle** ergab der indirekte Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SU (MWD [95%-KI] 0,51% [0,31;0,71]). Das traf auch für die Studien mit mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer zu (alle Saxagliptin-Studien und die Studie Hoffmann) (MWD [95%-KI]: 0,41% [0,19;0,63]).

Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es den Langzeiteffekt der SUs zu berücksichtigen: Starker Abfall des HbA1c in den ersten 18-30 Wochen, danach wieder langsamer Anstieg (J-curve-Effekt).

Für den Endpunkt **Hypoglykämien** ergab der indirekte Vergleich auf Basis der Studien von Garber, Hoffmann und Schade für die zVT keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR [95%-KI]: 0,25 [0,06;1,01]). Auch der Vergleich ohne die Studie von Garber (berichtet nur symptomatische Hypoglykämien mit Blutzuckerwert <2,8 mmol/L) sowie der Vergleich mit der Studie von Hoffmann (Behandlungsdauer 24 Wochen) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR [95%-KI]: 0,27 [0,06;1,17] / 0,32 [0,01;8,48]). Im Gegensatz zu den Saxagliptin-Studien (keine signifikanten Unterschiede vs. Placebo) muss für die SU-Studien berücksichtigt werden, dass der Vergleich vs. Placebo in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Placebo zeigte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus der gemeinsamen Betrachtung dieser Endpunkte (Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien) ergibt sich im Vergleich Saxagliptin gegenüber SU insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt **Gewichtsveränderungen** ergab eine statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion unter Saxagliptin im Vergleich zur Behandlung mit SU (MWD [95%-KI] -1,84 kg [-2,73;-0,94]).

Der indirekte Vergleich bezüglich der **Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse** und der **Gesamtrate der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse** ließ sich nur mit den Saxagliptin-Studien und der Studie von Schade durchführen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Saxagliptin und SU. Für die **Studienabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse** wurden die Studien von Garber und Segal anhand einer Meta-Analyse zusammengefasst. Der indirekte Vergleich ergab hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Saxagliptin und SU. Auch der Vergleich mit der Studie von Schade zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Somit ergibt sich für die Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zur zVT kein Hinweis auf einen Schaden.

Vergleich versus alternative VT

Der Vergleich mit anderen DPP-4-Inhibitoren zeigte weder für den Endpunkt **Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Auftreten von Hypoglykämien** noch für **Gewichtsveränderungen** oder **Unerwünschte Ereignisse** einen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin)	Ja*
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. * Für Patienten-Untergruppen, für welche die zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, wurde ein Vergleich mit einer alternativen oralen Vergleichstherapie (andere DPP-4-Inhibitoren) durchgeführt. Für Patienten mit einem T2DM und schwerer Niereninsuffizienz stellen die DPP-4-Inhibitoren die orale Therapie der ersten Wahl dar, da hier weder Metformin noch Sulfonylharnstoffe angezeigt sind.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Grundlagen zur Bewertung des Zusatznutzens

Gemäß relevanter aktueller Therapieleitlinien ist die Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr ein wichtiges Therapieziel einer antiglykämischen Behandlung. Die Blutzuckersenkung ist jedoch nicht das alleinige Therapieziel, denn T2DM ist eine multifaktorielle Erkrankung. Zusätzlich sind gemäß den Leitlinien die Einstellung des Fettstoffwechsels, des Gewichts und des Blutdrucks wichtig. Während erhöhte HbA1c-Werte mit Langzeitschäden mikrovaskulärer Ursache korrelieren, ist das makrovaskuläre Risiko multifaktoriell bedingt. Dabei wirken die einzelnen Risikofaktoren additiv auf den Verlauf, und makro- und mikrovaskuläre Schäden verstärken sich wechselseitig. Im Folgenden wird daher der Endpunkt Gewichtsreduktion und dessen Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zusammenfassend begründet.

Vermeidung einer therapiebedingten Gewichtszunahme:

Fettleibigkeit erhöht die Insulinresistenz, welche wesentlich zur Entstehung und Verschlechterung eines T2DM beiträgt. Dies hat eine zusätzliche Erhöhung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kardiovaskulären Risikos zur Folge. Aus diesen Gründen ist eine Gewichtsreduktion ein wichtiges Therapieziel.

Eine therapiebedingte Gewichtszunahme, wie insbesondere unter SU und Insulin zu beobachten, steht der Erreichung dieses Therapieziels entgegen, weil sie die Patienten in ihrem Bemühen, ihre Lebensweise nachhaltig umzustellen, demotiviert. Durch Vermeidung einer dem langfristigen Behandlungserfolg entgegenstehenden Gewichtszunahme ist somit auch eine direkte Patientenrelevanz gegeben.

Ausblick

BMS / AZ (Bristol-Myers Squibb / Astra Zeneca) führt in Kooperation mit der Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Gruppe und dem Hadassah University Medical Center aktuell eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie namens SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) TIMI 53 durch. Das primäre Wirksamkeitsziel dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add-on-Kombination in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Der primäre Sicherheitsendpunkt ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit im oben erwähnten kombinierten Endpunkt. Die Studie befindet sich aktuell in der Auswertung. Zum jetzigen Zeitpunkt ist bekannt, dass der primäre Sicherheitsendpunkt erfüllt wurde, nicht aber der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Die ersten quantitativen Ergebnisse werden Anfang September 2013 vorgestellt und wertvolle weitere Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Saxagliptin liefern.

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

Anwendungsgebiet A:

Der Zusatznutzen von Saxagliptin im Vergleich zur zVT (SU) sowie der alternativen Vergleichstherapie (andere DPP-4-Inhibitoren) wurde mithilfe von adjustierten indirekten Vergleichen mit Placebo als Brückenkomparator nachgewiesen. Die Evidenz für Saxagliptin sowie die alternative VT, welche in die indirekten Vergleiche einfließt, basiert ausschließlich auf mehreren gut miteinander vergleichbaren RCT (Randomisierte kontrollierte Studie) mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Diese Evidenz entspricht der Evidenzstufe Ia. Die RCTs zur zVT wurden als niedrig verzerrt beurteilt. Aus den indirekten Vergleichen im Falle konsistenter statistisch signifikanter Ergebnisse lassen sich Hinweise ableiten.

Aus der gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle** und **Hypoglykämien** ergibt sich im Vergleich von Saxagliptin gegenüber SU insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen und damit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt **Gewichtsveränderungen** konnte für Saxagliptin ein Zusatznutzen gegenüber der zVT SU nachgewiesen werden. Während die Patienten unter SU an Gewicht zunahmen, blieb das Gewicht unter Saxagliptin weitgehend unverändert: Der indirekte Vergleich ergab unter Saxagliptin-Behandlung eine statistisch signifikante Vermeidung einer Gewichtszunahme im Vergleich zur Behandlung mit SU (MWD [95%-KI] -1,84 kg [-2,73;-0,94]).

Die Vermeidung einer Gewichtszunahme unter Saxagliptin trägt somit zu einer erfolgreichen Diabetestherapie bei. Damit liegt ein Hinweis auf eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT vor.

Für die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**, die **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** und **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Saxagliptin und SU. Insgesamt ergibt sich somit für die Behandlung mit Saxagliptin kein Hinweis auf einen Schaden im Vergleich zur zVT.

Aus der Zusammenschau aller Ergebnisse ergibt sich somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin im Vergleich zur Behandlung mit SU. Im Vergleich zur Behandlung mit der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitor) wird kein Zusatznutzen beansprucht, allerdings stellen für Patienten mit einem T2DM und schwerer Niereninsuffizienz die DPP-4-Inhibitoren die orale Therapie der ersten Wahl dar, da hier weder Met noch SU angezeigt sind.

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

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

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

In Deutschland leben derzeit ca. 5,5 Mio Patienten mit T2DM. Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 80,4 Millionen entspricht das ~7% der Gesamtbevölkerung. Die Prävalenz ist seit Jahren ansteigend und eine Trendumkehr ist nicht in Sicht. Nach wie vor weisen die Betroffenen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Der T2DM ist eine der wichtigsten Ursachen für terminales Nierenversagen, Nierenersatztherapie, Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten bzw. Erblindungen. Damit ist diese Krankheit eine besondere Herausforderung für unser Gesundheitssystem.

Der T2DM wird als eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Die dabei eine wichtige Rolle spielende Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird. Durch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko für das Auftreten einer Mikro- und Makroangiopathie, was sich insbesondere auf die Mortalität, Langzeit-Morbidität und letztlich somit auch auf die Kosten für die Krankenversicherungen auswirkt.

Anwendungsgebiet A:

Die Zielpopulation für Onglyza® im Anwendungsgebiet A sind erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation für ungeeignet erachtet wird.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die derzeit verfügbaren blutzuckersenkenden Arzneimittel greifen an verschiedenen Punkten in den Glukosestoffwechsel ein. Eine Vielfalt von T2DM-Therapien ist notwendig, da nur sie es dem Arzt ermöglichen, auf abnehmende Wirksamkeit oder Kontraindikationen und Nebenwirkungen (NW) zu reagieren und eine individuell geeignete Therapie auszuwählen.

Die häufigsten NW der bislang zur Verfügung stehenden T2DM-Therapien sind Hypoglykämien (unter SU, Gliniden, Insulin) sowie Gewichtszunahme, welche die Insulinresistenz und das kardiovaskuläre Risiko erhöht (unter SU, Gliniden, Insulin, Glitazonen). DPP-4-Inhibitoren haben die o. g. NW nicht oder in deutlich geringerem Maße.

Im Anwendungsgebiet A ist vom G-BA SU als zVT festgelegt worden. Neben den bereits beschriebenen NW zeigen SU einen vergleichsweise schnellen Wirkverlust. Wenn SU im individuellen Fall kontraindiziert oder ungeeignet sind (Hypoglykämie, Gewichtszunahme), muss auf therapeutische Alternativen ausgewichen werden. Gemäß den im Dossier präsentierten realen Verordnungszahlen betrifft dies große Teile der Zielpopulation. Als Alternative stehen, sofern Insulin noch nicht angezeigt ist, nur noch Alpha-Glucosidasehemmer, Glinide oder DPP-4-Inhibitoren zur Auswahl; für Erstere ist in Kombination mit Met ein besonders hohes Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen zu erwarten. Für Glinide und Glitazone liegen negative Bewertungen des IQWiG und des G-BA vor; Letztere sind von der Verordnung ausgeschlossen. Im Vergleich zur zVT besteht in der oralen Monotherapie ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, der durch die additiven Effekte und die geringeren NW von Saxagliptin zielführend adressiert wird.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Onglyza [®] Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	545.138 (Maximale Population)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird.	Gering	545.138
	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind , und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist.	Kein Zusatznutzen im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitor)	214.145
Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist (214.145 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.				
Anmerkung: Teilpopulation aus der Gesamtpopulation 545.138, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelt wurde.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Gesamte Zielpopulation Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird.	Saxagliptin: €580,36 GKV-Zusatzk.: €1 Gesamt: €581,36	€316.921.428 (Population: 545.138)
	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Teilpopulation Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind , und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist.	Saxagliptin: €580,36 GKV-Zusatzk.: €1 Gesamt: €581,36	€124.495.337 (Teilpopulation 214.145)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
€316.921.428

* Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Onglyza®. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da SU bzw. Insulin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnung neuerer Arzneimittel. Der Anteil der Saxagliptin-Patienten an allen Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, betrug in Deutschland im Februar 2013 lediglich 5,7%.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Gesamte Zielpopulation Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird.	Saxagliptin: €580,36 GKV-Zusatzk.: €1 Gesamt: €581,36	€316.921.428 (Population: 545.138)
	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Teilpopulation Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind , und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist.	Saxagliptin: €580,36 GKV-Zusatzk.: €1 Gesamt: €581,36	€124.495.337 (Teilpopulation 214.145)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
€316.921.428

* Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Onglyza®. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da SU bzw. Insulin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnung neuerer Arzneimittel. Der Anteil der Saxagliptin-Patienten an allen Patienten, die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, betrug in Deutschland im Februar 2013 lediglich 5,7%.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Sulfonylharnstoff Variante 1: Glibenclamid	Gesamte Zielpopulation	Glibenclamid: €52,54 GKV-Zusatzk.: €21 Gesamt: €73,54	€40.089.449 (Population: 545.138)
		Sulfonylharnstoff Variante 2: Glimpirid	Gesamte Zielpopulation	Glimpirid: €51,14 GKV-Zusatzk.: €40 Gesamt: €91,14	€ 49.683.877 (Population: 545.138)
		Alternative Vergleichstherapie: Sitagliptin (z. B. Januvia [®])	Gesamte Zielpopulation[£]	Sitagliptin: €609,15 GKV-Zusatzk.: €1 Gesamt: €610,15	€ 332.615.951 (Population: 545.138)
			Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Sitagliptin: €609,15 GKV-Zusatzk.: €1 Gesamt: €610,15	€ 130.660.572 (Teilpopulation: 214.145)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin vor. Erfahrungen mit Onglyza[®] bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind limitiert.

Onglyza[®] ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP-4-Inhibitor. Wenn eine schwerwiegende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, sollte Onglyza[®] abgesetzt werden.

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

Im Rahmen der Routinebetreuung von T2DM-Patienten wird eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag, empfohlen.

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

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

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

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