

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin, Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1).</p> <p>Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2).</p> <p>Die Klasse der Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Saxagliptin, der bereits als Monosubstanz zur Verfügung steht, wurde jetzt in der fixen Kombination mit Metformin einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom IQWiG bewertet (4).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 5	<p><u>Studiendesign</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat neben Studien mit der Prüfung auf Überlegenheit auch solche mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit vorgelegt. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}.</p> <p>Durch ein „Non-inferiority“-Studiendesign kann kein Zusatznutzen belegt werden. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA_{1c}-Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern nur ein in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter (5).</p> <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ist kritisch anzumerken:</p> <p>Bei den Studien musste der HbA_{1c}-Wert der einzuschließenden Patienten je nach Fragestellung zwischen 6,5 % und 10 %, 7 % und 10 % oder 8 % und 12 % liegen. Aktuelle Leitlinien (2;6) sehen für den HbA_{1c} als Zielkorridor Werte zwischen 6,5 % und 7,5 % vor (die gegebenenfalls noch individuell adaptiert werden sollen). Der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA_{1c} liegt in dieser Studie somit am unteren Ende des laut Leitlinien anzustrebenden Zielkorridors. Dies bedeutet, dass für einen nicht unerheblichen Anteil der Patienten keine Indikation für eine Therapieintensivierung bestanden hätte. Bei diesen HbA_{1c}-Werten regelhaft eine Therapieintensivierung vorzunehmen, entspricht nicht den Leitlinien (7;8) und bedeutet eine „Übertherapie“ der Studienpatienten. Die NICE-Leitlinie 2011 spricht sich klar gegen die Absenkung des HbA_{1c}-Wertes unter 6,5 % aus (6).</p> <p><u>Ad Indikation 2 (Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin):</u></p> <p>Für diese Indikation wurde vom pU eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vorgelegt (CV181057) (9) und vom IQWiG bewertet; Teilergebnisse für diese sind publiziert. In der Studie wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die mit Insulin allein oder mit Insulin plus Metformin nicht ausreichend therapiert waren (HbA_{1c} mindestens 7,5 %). Da die Randomisierung stratifiziert nach der Vortherapie erfolgte, sind die Ergebnisse der Subgruppe mit Insulin plus Metformin als Vortherapie (ca. 70 %) grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Saxagliptin + Metformin in Kombination mit Humaninsulin geeignet.</p> <p>Von der Studie ist aber nur die erste Behandlungsphase über 24</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wochen verwertbar, da an deren Ende und vor Änderung der Therapieregime keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen.</p> <p>Mit 24 Wochen ist der Vergleichszeitraum zu kurz und mit initial 455 Patienten zu klein, um belastbare Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten (v. a. mikrovaskuläre und makrovaskuläre diabetische Spätschäden) zu generieren. Zur Bewertung der Wirksamkeit werden ausschließlich Parameter des Blutzuckerstoffwechsels untersucht. Als wesentliches Ergebnis ergibt sich ein signifikant geringerer HbA_{1c}-Wert für die Gruppe mit Saxagliptin + Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Insulin (Differenz zwischen den Behandlungsgruppen nach 24 Wochen im Mittel -0,34 %) und ein geringerer Bedarf an Insulin (im Mittel -2,7 Einheiten pro Tag). Für die Rate an Hypoglykämien, unerwünschten Ereignissen insgesamt und kardiovaskulären Ereignissen im Speziellen, die als unerwünschte Ereignisse erfasst wurden, fand sich kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Vom IQWiG wird am Design der Studie vor allem kritisiert, dass die Insulindosis in der ersten Studienphase konstant gehalten werden musste (solange nach festgelegten Kriterien keine dringliche oder notfallmäßige Änderung im Sinne einer Rescue-Medikation notwendig wurde); dies galt für beide Behandlungsarme in der Studie.</p> <p>Dieser Kritik stimmt die AkdÄ im Grundsatz zu. Bei der kombinier-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, 2.7.2.3.1.	<p>ten Behandlung mit Insulin und oralen Antidiabetika ist auch in Leitlinien empfohlene klinische Praxis, die oralen Antidiabetika in maximaler Dosis zu geben und die Insulindosis flexibel und möglichst niedrig zu halten (2;10). Dies bedeutet, dass sowohl die Dosis als auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin; Mischinsulin) zeitnah und regelmäßig an die individuelle Stoffwechselsituation des Patienten angepasst werden sollte. In der einzigen Studie, die der pU für diese Indikation vorgelegt hat, ist somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard entsprechend gewählt worden.</p> <p>Die Einschränkung der Studienpopulation hinsichtlich älterer Patienten mit Diabetes, die wegen Alter oder kardiovaskulärer Erkrankungen für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen aufgrund möglicher auftretender Hypoglykämien nicht geeignet seien, ist nicht nachvollziehbar. Die Frequenz der Hypoglykämien ist stark abhängig von der Wahl des HbA_{1c}-Zieles. Dieses sollte bei Patienten mit den beschriebenen Kriterien aber ohnehin so hoch angesetzt werden, dass die Gefahr von Hypoglykämien minimiert wird.</p> <p><u>Informationsbeschaffung</u></p> <p>Der pU scheint zwar alle ihm verfügbaren Informationen, die für die Nutzenbewertung von Interesse sein könnten, zur Verfügung gestellt zu haben. Es bleibt aber unverständlich, warum noch keine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Indikation „Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: <u>Die vom pU vorgelegten Daten zeigen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin versus Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin/Metformin in der Indikation „Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: <u>Die vom pU vorgelegten Daten zeigen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin versus Metformin + Insulin.</u></p>	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Strukturierte Schulungsprogramme. Langfassung. Konsultationsfassung: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/index_html. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Konsultationsfassung Version 1.0, 29. August 2012. Zuletzt geprüft: 08. März 2013.
3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf. Köln, Auftrag A12-16, Version 1.0, Stand: 13. Februar 2013; IQWiG-Berichte-Nr. 152. Zuletzt geprüft: 08. März 2013.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Type 2 diabetes -The management of type 2 diabetes: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>. NICE, clinical guideline 87, London, Mai 2009. Zuletzt geprüft: 08. März 2013.
7. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A et al.: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf. Zuletzt geprüft: 08. März 2013.
8. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.
9. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M et al.: Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 513-523.

10. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH: Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2: S253-S259.
11. Cobble ME, Frederich R: Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 6.
12. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.