

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbe- wertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nut- zen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin, Nr. 442, A16-42, Version: 1.0, Stand: 29. Sep- tember 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fach- ausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12</p>	<p>Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte in der in Kombination mit Glitazonen keine Bewertung.</p> <p>Da die Nutzenbewertung zu Saxagliptin als Monotherapie vom G-BA mit Beschluss vom 17.04.2014 eingestellt wurde, wurde diese Indikation ebenfalls nicht bei der Bewertung berücksichtigt.</p> <p>Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten (und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählten) ZVT betrachtet:</p> <table border="1" data-bbox="371 914 1299 1310"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Saxagliptin+ Metformin</td> <td>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Saxagliptin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin</td> <td>Humaninsulin + Metformin*</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Humaninsulin + Metformin*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	A	Saxagliptin+ Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	B	Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	C	Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin	Humaninsulin + Metformin*	D	Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin*	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA															
A	Saxagliptin+ Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin															
B	Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin															
C	Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin	Humaninsulin + Metformin*															
D	Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin*															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	während der Studie erhielten ca. 25 % der Patienten im Saxagliptin-Arm und ca. 31 % im Placebo-Arm.	
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Die Studiendauer von SAVOR-TIMI 53 erscheint mit durchschnittlich 2,1 Jahren zu kurz, um längerfristige Effekte zu beurteilen, insbesondere bei einer Erkrankung, bei der die meisten Betroffenen die Medikamente lebenslanglich einnehmen müssen. Ein HbA_{1c}-Wert von 6,5–12 % als Einschlusskriterium, ist aus Sicht der AkdÄ kritisch zu hinterfragen. Der Nutzen einer HbA_{1c}-Senkung unter 7,4 % (10) ist nicht belegt – zudem nicht bei durchschnittlich 65 Jahre alten Diabetespatienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Bei einem HbA_{1c} von durchschnittlich 8,0 % ließ die SAVOR-TIMI-53-Studie bei diesem Durchschnittsalter ohnehin keinen großen Nutzen einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes mehr erwarten.</p> <p>Bei 7,3 % bzw. 8,3 % der Patienten lag der HbA_{1c}-Wert zudem bereits bei Einschluss in die Studie unter 6,5 %, so dass eine weitere Senkung gar nicht indiziert war. Ebenso wenig war eine weitere Senkung bei den 17,7 % bzw. 17,5 % Patienten notwendig, die schon einen HbA_{1c} > 6,5 % und < 7,0 % aufwiesen. Bei 33,9 % bzw. 32,9 % lag der HbA_{1c} zu Studienbeginn zwischen 7 % und 8 %. Ausgehend von aktuell für die Regel als Standard geltenden HbA_{1c}-Zielwerten von 6,5–7,5 % (3;11;12) hätte ein relevanter Anteil der Patienten beider Gruppen zu Studienbeginn gar keiner zusätzlichen Therapie bedurft. Nach zwei Jahren lag der HbA_{1c} unter zusätzlich 5 mg Saxagliptin pro Tag im Mittel bei 7,7 % und unter</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo bei 7,9 %. Ein ebenfalls relevanter Anteil der Patienten dürfte damit auf der anderen Seite nicht ausreichend antidiabetisch behandelt worden sein. Nach abschätzenden Analysen vom IQWiG war auch die antihypertensive Therapie in beiden Armen vor und während der Studie bei ca. 40 % der Patienten nicht ausreichend.</p> <p>Die Studien-Population der Studie SAVOR-TIMI 53 entsprach nicht der Fragestellung eines Vergleichs zu Sulfonylharnstoffen respektive Insulin als ZVT. Ex-post-Analysen zuvor nicht prädefinierter Subgruppen erlauben keine weiter führenden Schlussfolgerungen.</p>	
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Nutzen</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität und der Morbidität konnte ein Nutzen von Saxagliptin gegenüber Placebo durch die Studie SAVOR-TIMI 53 nicht belegt werden. Der primäre und der sekundäre kombinierte Endpunkt trafen in beiden Therapiearmen gleich häufig auf und blieben daher durch Saxagliptin unbeeinflusst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall): 7,3 % vs. 7,2 % (Hazard Ratio [HR] 1,00; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,89–1,12; p = 0,99) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 56 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 99 ff.; Modul 4B, S. 95 ff.; Modul 4C, S. 90 ff.; Modul 4D, S. 70 ff.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sekundärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder koronarer Revaskularisation): 12,8 % vs. 12,4 % (HR 1,02; 95 % CI 0,94–1,11; p = 0,66) <p>Auch die Einzelkomponenten der genannten Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant. Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz (3,5 % vs. 2,8 %; p = 0,007), symptomatische Hypoglykämien (8,5 % vs. 7,0 %; p < 0,001) und Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe (2,1 % vs. 1,7 %; p = 0,047) traten unter Saxagliptin signifikant häufiger auf, numerisch auch Todesfälle jeder Genese (4,9 % vs. 4,2 %).</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden vom pU keine verfügbaren Daten vorgelegt.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 56 ff.</p>	<p>Schaden</p> <p>Die Daten der SAVOR-TIMI-53-Studie werfen Sicherheitsfragen auf, da unter der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Fälle einer Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation und von Hypoglykämien auftraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz: 3,5 % vs. 2,8 % (HR 1,27; 95 % CI 1,07–1,51; p = 0,007) • Hypoglykämien: 15,3 % vs. 13,4 % (p < 0,001; keine CI-Angabe) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 99 ff.; Modul 4B, S. 95 ff.; Modul 4C S. 90 ff.; Modul 4D, S. 70 ff.	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypoglykämien: 2,1 % vs. 1,7 % (p = 0,047; keine CI-Angabe) <p>Des Weiteren war die Anzahl gesicherter Pankreatitiden zwar gering, unter Saxagliptin aber numerisch doppelt so hoch wie unter Placebo (0,2 % vs. 0,1 %).</p> <p><u>Eingeschlossene Populationen zu den Fragestellungen A bis D</u></p> <p>In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil jeweils nicht den Zielpopulationen der einzelnen Fragestellungen. Aus der SAVOR-TIMI-53-Studie selektiert und analysiert der pU deshalb jeweils aus der Saxagliptin-Gruppe und aus der Placebogruppe Patientenpopulationen, die er für Vergleiche von Saxagliptin in den oben genannten Indikationen mit den entsprechenden ZVT für geeignet hält. Die Analysen werden im Folgenden dargestellt und bewertet.</p>	
	<p><u>Ad A): Saxagliptin + Metformin</u></p> <p>Für Fragestellung A selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren und eine Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min aufwiesen oder, falls sie nicht > 1000 mg Metformin einnahmen, auch bei einer Kreatinin-Clearance ≥ 45 und < 50 ml/min. Hiervon selektiert der pU dann für den</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 16</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 17</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 89 ff.</p>	<p>Saxagliptin-Arm nur die Patienten, die nach Randomisierung keinen Sulfonylharnstoff erhielten (egal welche weiteren Antidiabetika) und für den Placebo-Arm nur die Patienten, die nach Randomisierung innerhalb der ersten drei Monate einen Sulfonylharnstoff erhielten (egal welche weiteren Antidiabetika).</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Dazu gehören insbesondere die mangelnde Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen, die sich an der deutlich unterschiedlichen Größe der gebildeten Teilpopulationen zeigt: 1299 (15,7 %) Patienten aus dem Saxagliptin-Arm und 39 Patienten (0,5 %) aus dem Placebo-Arm. Auch die ungleiche Verteilung der HbA_{1c}- und Nüchternblutglukose-Werte weist auf die Strukturungleichheit hin. Diese Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 in den beiden Behandlungsarmen ist aus Sicht der AkdÄ inakzeptabel und erlaubt keinerlei verwertbare Auswertung für Fragestellung A.</p>	
	<p><u>Ad B): Saxagliptin + Sulfonylharnstoff</u></p> <p>Für Fragestellung B selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Von diesen schließt der pU für beide Behandlungsgruppen alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min und < 60 ml/min aus, da diese in der Studie Saxagliptin in einer Dosis</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 88 ff.</p>	<p>erhielten (5 mg/Tag), die für Patienten mit diesem Grad der Niereninsuffizienz nicht zugelassen ist. Zusätzlich werden nach Angaben des pU Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoffen ohne Angabe der genauen Kontraindikationen und der Anzahl der Patienten ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt werden im Saxagliptin-Arm nur diejenigen Patienten, die nach Randomisierung keinen Sulfonylharnstoff erhielten (egal welche weiteren Antidiabetika), weiter betrachtet. In dem Placebo-Arm betrachtet der pU diejenigen Patienten, denen innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff (egal welche weiteren Antidiabetika) als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Dazu gehören insbesondere die mangelnde Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen, da die gebildete Teilpopulation 396 Patienten aus dem Saxagliptin-Arm (4,8 %) und 9 Patienten aus dem Placebo-Arm (0,01 %) umfasst, sowie die ungleiche Verteilung der HbA_{1c}- und Nüchternblutglukose-Werte. Diese Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus SAVOR-TIMI 53 in den beiden Behandlungsarmen ist aus Sicht der AkdÄ inakzeptabel und erlaubt keinerlei verwertbare Auswertung für Fragestellung B.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ad C): Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin</u></p> <p>Für Fragestellung C selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 nur die Patienten, die ausschließlich mit Insulin und Metformin vorbehandelt waren. Von diesen schließt der pU für beide Behandlungsgruppen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 50 und < 60 ml/min aus sowie Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 45 und < 50 ml/min, falls sie mehr als 1000 mg/Tag Metformin einnahmen. Dann betrachtet der pU die Patienten, die nach Randomisierung Saxagliptin erhielten und vergleicht sie mit denjenigen Patienten, die nach Randomisierung Placebo erhielten.</p> <p>Die Randomisierung soll so aus Sicht des pU aufrecht erhalten gewesen sein. In der Studie SAVOR-TIMI 53 konnte und sollte aber die antidiabetische Therapie auch im Verlauf angepasst werden, und dies gemäß der regionalen Standards ohne Vorgaben für die gesamte Studie noch für den Saxagliptin-Arm oder Placebo-Arm. In der vom pU gebildeten, oben genannten Subgruppe der SAVOR-TIMI-53-Studie lagen die HbA_{1c}-Werte zu Beginn bei 8,3 % (Saxagliptin-Arm) bzw. bei 8,4 % (Placebo-Arm), so dass offenbar für einen Großteil in beiden Gruppen die Therapie eskaliert werden musste. Der pU macht keine Angaben darüber, mit welchen Mitteln und bei wie vielen Patienten die antidiabetische Therapie in den beiden Armen eskaliert oder auch anderweitig geändert wurde. Es ist somit letztlich unklar, wie die Patienten nach Randomisierung (außer Saxagliptin bzw. Placebo) mit Antidiabetika weiter behandelt wurden und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4C, S. 81 ff.</p>	<p>ob die vom pU gebildete Subgruppe für den Vergleich Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin vs. Humaninsulin + Metformin verwertbar ist.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die herangezogenen Daten für die Fragestellung C nicht geeignet sind, da das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 keine adäquate Umsetzung der ZVT gewährleistet. Durch die Art der Selektion der Patienten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 ist nicht sichergestellt, dass verwertbare Auswertungen für Fragestellung C möglich sind. Auch in diesem Fall ist aus Sicht der AkdÄ die Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus der SAVOR-TIMI-53-Studie in den Behandlungsarmen inakzeptabel und hätte auch grundsätzlich keine verwertbare Auswertung für Fragestellung C erlaubt.</p>	
	<p><u>Ad D): Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</u></p> <p>Für die Fragestellung D selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Von diesen schließt er für beide Behandlungsgruppen Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten ≥ 50 und < 60 ml/min aus und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 45 und < 50 ml/min, falls sie mehr als 1000 mg/Tag Metformin einnahmen. Auch andere Patienten mit Kontraindikationen für Sulfonylharnstoffe oder Metformin schließt der pU, ohne dass die Kriterien für und die Zahl der auf diese Art ausgeschlossenen Patienten klar werden. Ähnlich wie in den Fragestellungen A und B betrachtet der pU dann in einem zweiten Schritt im Saxagliptin-Arm nur diejenigen Patienten weiter, die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 28 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4D, S. 64 ff.</p>	<p>nach Randomisierung kein Insulin erhielten (egal welche weiteren Antidiabetika) und im Placebo-Arm nur die Patienten, die nach Randomisierung innerhalb der ersten drei Monate vom Sulfonylharnstoff auf Insulin wechselten (egal welche weiteren Antidiabetika). Auch hier geht der pU von der „Imitation einer direkten Randomisierung“ aus. In der Placebogruppe der SAVOR-TIMI-53-Studie befanden sich aber keine Patienten, die nach der beschriebenen Selektion und nach Randomisierung in den ersten drei Monaten von einem Sulfonylharnstoff auf Insulin wechselten.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist.</p> <p>Auch in diesem Fall ist aus Sicht der AkdÄ die Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus der SAVOR-TIMI-53-Studie in den Behandlungsarmen inakzeptabel und hätte auch grundsätzlich keine verwertbare Auswertung für Fragestellung D erlaubt.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Im Vergleich zur Bewertung aus dem Jahr 2013 legt der pU für die Neubewertung nach Fristablauf als einzig neue Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Das übrige Datenmaterial weist gegenüber dem bei der ersten Bewertung vorgelegten keine relevanten Unterschiede auf.</p> <p>Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist aus oben dargestellten Gründen für einen Vergleich von Saxagliptin in den genannten Kombinationen mit der vom</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA festgelegten ZVT nicht verwertbar. Deshalb verändert sich die Bewertung der AkdÄ von Saxagliptin gegenüber der Stellungnahme aus dem Jahr 2013 nicht (6). Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein Zusatznutzen von Saxagliptin in den oben genannten Indikationen nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des IQWiG in seiner Dossierbewertung.</p> <p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>In seinen Tragenden Gründen zum Beschluss vom 01.10.2013 bewertet der G-BA bei Anlegung von Maßstäben gemäß gültiger Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard „das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin + Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden“. Ein befristeter Zusatznutzen wurde jedoch für gerechtfertigt gehalten, da „Der pharmazeutische Unternehmer...im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen [hat], dass er eine Studie für Saxagliptin (SAVOR-TIMI) initiiert hat, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.“ (13)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Auffassung der AkdÄ lassen die Ergebnisse der SAVOR-TIMI-53-Studie zwar deutliche Risikosignale, aber keinerlei Nutzensignale erkennen. Stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz, symptomatischer Hypoglykämien und Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe traten unter Saxagliptin signifikant häufiger auf, ohne dass auf der Nutzenseite eine positive Tendenz zu erkennen war.</p>	
	<p><u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an: aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT für alle vier Indikationen: A) Saxagliptin + Metformin, B) Saxagliptin + Sulfonylharnstoff, C) Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin sowie D) Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
2. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 4, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: November 2014.
4. AstraZeneca AB: Fachinformation "Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten, Onglyza® 5 mg Filmtabletten". Stand: April 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=86c04f05ca336d7ba4667c71c21ee8fb&fts_search_list.destHistoryId=45709&fts_search_list.selected=164ba23fe1e1b1d1&state.filename=BAanz%20AT%2012.11.2013%20B2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin; 1. Oktober 2013.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 197, A13-32, Version 1.0, 28.11.2013 (neues Anwendungsgebiet). Berlin, Stand 20. Dezember 2013.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012. Berlin, Stand: 21. Dezember 2012.
8. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Dezember 2008.
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317-1326.

10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 1. Oktober 2016.