

IQWiG-Berichte – Nr. 442

**Saxagliptin
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-42
Version: 1.0
Stand: 29.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

04.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-42

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, Medicover GmbH, MVZ für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Bochum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Thomas Kaiser
- Jana Kalz
- Petra Kohlepp
- Fabian Lotz
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow
- Min Zhou

Schlagwörter: Saxagliptin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Saxagliptin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung A: Saxagliptin plus Metformin	15
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.4 Fragestellung B: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	20
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23
2.5 Fragestellung C: Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	24
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	24
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	26
2.6 Fragestellung D: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	27
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	27
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	29
2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	30
2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	31
2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	31
2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A bis 4 D).....	32
2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	32

2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	33
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	34
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	34
2.8.2.3.2	Studienpool	36
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	38
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	38
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	38
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	39
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	39
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	39
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	39
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	40
2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	40
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	40
3	Kosten der Therapie	41
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	41
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	41
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	44
3.2.1	Behandlungsdauer	44
3.2.2	Verbrauch	44
3.2.3	Kosten.....	45
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	45
3.2.6	Versorgungsanteile	45
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	45
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	47
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	47
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	48
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
5	Literatur	52
Anhang A – Beschreibung der Studie SAVOR-TIMI 53 und Darstellung der Ergebnisse		56
A.1	Beschreibung der Studie.....	56
A.2	Ergebnisse.....	73
A.3	Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie SAVOR-TIMI 53 (Gesamtpopulation)	86
A.4	Häufige Nebenwirkungen.....	94
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin	5
Tabelle 3: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin	13
Tabelle 5: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	30
Tabelle 6: Vergleichstherapie des pU	31
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 8: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	48
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	49
Tabelle 11: Charakterisierung der Studie – SAVOR-TIMI 53	57
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – SAVOR-TIMI 53	58
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen	60
Tabelle 14: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53	62
Tabelle 15: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53	63
Tabelle 16: Neue Insulintherapien und Insulindosisänderungen nach Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53	68
Tabelle 17: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53	69
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – SAVOR-TIMI 53	73
Tabelle 19: Matrix der Endpunkte – SAVOR-TIMI 53	74
Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – SAVOR-TIMI 53	75
Tabelle 21: Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität – SAVOR-TIMI 53	77
Tabelle 22: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – SAVOR-TIMI 53	79
Tabelle 23: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – SAVOR-TIMI 53	80
Tabelle 24: Häufige UE (in der SOC ≥ 5 % und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – SAVOR-TIMI 53	94
Tabelle 25: Häufige SUE (in der SOC ≥ 2 % und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – SAVOR-TIMI 53	96
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – SAVOR-TIMI 53	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Dauer der Studienteilnahme in der Studie SAVOR-TIMI 53.....	64
Abbildung 2: HbA1c-Werte in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation vs. Placebo + antidiabetische Begleitmedikation), zu den Zeitpunkten Studienbeginn, 1 Jahr und 2 Jahre nach Studienbeginn sowie zu Behandlungsende	66
Abbildung 3: Nüchternplasmaglukose-Werte in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation vs. Placebo + antidiabetische Begleitmedikation), zu den Zeitpunkten Studienbeginn, 1 Jahr und 2 Jahre nach Studienbeginn sowie zu Behandlungsende	67
Abbildung 4: Systolischer Blutdruck im Verlauf der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	71
Abbildung 5: Diastolischer Blutdruck im Verlauf der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	71
Abbildung 6: Geschätzter Anteil der Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über140 mmHg zu Studienbeginn, nach 1 Jahr und zum Behandlungsende	72
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	86
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht- tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	86
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in der Studie SAVOR-TIMI 53 in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	87
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	87
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	88
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt alle Myokardinfarkte in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	88
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt alle ischämischen Schlaganfälle in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	89

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	89
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	90
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt andere lokale Behandlung von Retinopathien in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	90
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Amputationen in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	91
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Beginn einer chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von > 6,0 mg/dl in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	91
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verdopplung der Serumkreatininkonzentration in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	92
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämie in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	92
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Pankreatitis (adjudizierte Ereignisse) in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EQ-5D	European Quality of Life –5 Dimensions Fragebogen
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HR	Hazard Ratio
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 28.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Saxagliptin erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Saxagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 28.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A13-01 bewertet. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **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 plus 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 plus Sulfonylharnstoff allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Die Bewertung wird für 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für alle Fragestellungen den Vorgaben des G-BA.

Für die Fragestellungen A und B beschränkt der pU die Sulfonylharnstoffe jedoch nicht auf Glibenclamid und Glimepirid und benennt für beide Fragestellungen zusätzlich Glipizid als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für alle 4 Fragestellungen gegenüber den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Für die Fragestellungen A und B wurden Studien mit Glipizid ebenfalls berücksichtigt und separat bewertet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studie SAVOR-TIMI 53

Zu allen 4 Fragestellungen legt der pU Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Bei der Studie SAVOR-TIMI 53 handelt es sich um eine mehrjährige RCT, die bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurde und in der Saxagliptin mit Placebo (jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) verglichen wurde. Ziel dieser Studie war es sowohl auszuschließen, dass unter Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftreten als unter Placebo (Auflage der Zulassungsbehörden), als auch nachzuweisen, dass Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (Therapieziel beim Einsatz von Saxagliptin).

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht den jeweiligen Zielpopulationen der Fragestellungen A bis D.

Bei den vom pU dargestellten fragestellungsbezogenen Auswertungen werden unterschiedliche Teilpopulationen der Studie SAVOR-TIMI 53 betrachtet, mit denen der pU einen Vergleich zwischen Saxagliptin und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie anstrebt. Diese Auswertungen sind für die Fragestellungen nicht geeignet, da entweder die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen aufgehoben ist (Fragestellungen A, B und D) und / oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben ist (Fragestellungen A, B, C und D).

Unabhängig von der Eignung dieser Auswertungen für die Fragestellungen A bis D wird die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund ihrer Bedeutung für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt bewertet.

Ergebnisse

Fragestellung A: Saxagliptin plus Metformin

Der pU schließt für Fragestellung A 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Saxagliptin ein: Studie D1680C00001, Studie D1680L00002 und die Studie SAVOR-TIMI 53. Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Saxagliptin (A13-01) vorgelegt.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden bereits in der Dossierbewertung A13-01 sowie dem Addendum A13-14 (Addendum zur Bewertung von Saxagliptin / Metformin) bewertet. Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU für die Fragestellung A vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus beiden Behandlungsarmen der Studie Patienten aus, die eine für die Fragestellung A zulassungskonforme Vorbehandlung erhalten haben. Von dieser Teilpopulation wählt der pU aus der Saxagliptin-Gruppe nur diejenigen Patienten aus, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. In der Placebogruppe wählt der pU diejenigen Patienten aus, denen innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoffe als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden. Durch dieses Vorgehen ist die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen nicht gegeben. Dies zeigt sich bereits an den drastisch unterschiedlichen Patientenzahlen: Es wurden 1299 Patienten (15,7 %) der Saxagliptin-Gruppe und 39 Patienten (0,5 %) der Vergleichsgruppe in die Auswertung eingeschlossen.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zu Fragestellung A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der einer Metformin-Monotherapie allein nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert zum einen die Studie SAVOR-TIMI 53, zum anderen 2 Studien für einen indirekten Vergleich, die Studie CV181040 (Saxagliptin vs. Placebo) und die Studie Tovi 1998 (Sulfonylharnstoff vs. Placebo).

Die beiden Studien CV181040 und Tovi 1998 hatte der pU bereits zur Erstbewertung von Saxagliptin vorgelegt, zusammen mit 4 weiteren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darauf basierend hatte der pU einen indirekten Vergleich durchgeführt, der für die Nutzenbewertung irrelevant war. Der jetzt anhand der Studien CV181040 und Tovi 1998 vorgelegte indirekte Vergleich ist ebenfalls ungeeignet, weil die Studie CV181040 nicht die Zielpopulation untersucht.

Die vom pU für die Fragestellung B vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Das Vorgehen des pU entspricht dem unter Fragestellung A beschriebenen Vorgehen, wobei der pU für Fragestellung B für die Saxagliptin-Gruppe Patienten auswählt, die mit Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff behandelt werden, und für die Vergleichsgruppe solche, die mit Insulin (ggf. plus Sulfonylharnstoff) behandelt werden. Auch bei Fragestellung B zeigt sich die fehlende Strukturgleichheit. Dies zeigt sich bereits an den drastisch unterschiedlichen Patientenzahlen: Es wurden 396 Patienten (4,8 %) der Saxagliptin-Gruppe und 9 Patienten (0,1 %) der Vergleichsgruppe in die Auswertung eingeschlossen.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, und deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung C: Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin

Der pU identifiziert die Studien CV181057 und SAVOR-TIMI 53, die er für die Bewertung der Fragestellung C heranzieht. Die Studie CV181057 hatte der pU bereits für die Nutzenbewertung A13-01 vorgelegt. Der pU legt im Dossier keine neuen Daten zu dieser Studie vor. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU für die Fragestellung C vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus beiden

Behandlungsarmen der Studie diejenigen Patienten aus, die eine für die Fragestellung C zulassungskonforme Vorbehandlung (ausschließlich mit Insulin und Metformin) erhalten haben. Die Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen der so gebildeten Teilpopulation bleibt in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten. Das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 gewährleistet jedoch keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zielpopulation der Fragestellung C sind Patienten, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Für die Patienten besteht somit ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie. Im Saxagliptinarm ist eine Therapieeskalation durch Saxagliptin gegeben. Im Vergleichsarm ist hingegen keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet. Aus dem Studienbericht der Studie SAVOR-TIMI 53 geht hervor, dass in der Gesamtpopulation der Studie weniger als ein Drittel der Patienten eine Erhöhung ihrer Insulindosis um $\geq 25\%$ für mindestens 3 Monate erhielten. Dabei bleibt unklar, ob diese Therapien entsprechend den Zulassungsvorgaben der Fachinformation eingesetzt wurden und der Vorgabe des G-BA (Humaninsulin) entsprechen.

Selbst wenn man dann davon ausgehen würde, dass ein Großteil der vom pU gebildeten Teilpopulation keine Therapieeskalation benötigt, ist die vom pU vorgelegte Auswertung ungeeignet: Die Teilpopulation entspricht dann nicht der Zulassung von Saxagliptin (und damit nicht der Zielpopulation für Fragestellung C), da die Notwendigkeit einer Therapieeskalation Voraussetzung für den Einsatz von Saxagliptin ist.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung D: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert die Studie SAVOR-TIMI 53 und für einen indirekten Vergleich die Studie D1680L00006 (Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Placebo plus Metformin plus Sulfonylharnstoff). Die Studie D1680L00006 und einen darauf basierenden indirekten Vergleich hatte der pU bereits zur Erstbewertung von Saxagliptin vorgelegt. Dieser war für die Nutzenbewertung irrelevant, da die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet waren.

Die vom pU für die Fragestellung D vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus der Gesamtpopulation Patienten beider Behandlungsarme aus, die eine für die Fragestellung D zulassungskonforme Vorbehandlung erhalten haben. Von dieser Teilpopulation selektiert der pU aus der Saxagliptin-Gruppe der Studie nur diejenigen Patienten, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Insulin (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. In der Placebogruppe beabsichtigt der pU nur diejenigen Patienten zu betrachten, die innerhalb von 3 Monaten nach

der Randomisierung von Sulfonylharnstoff auf Insulin als Teil ihrer antidiabetischen Begleitbehandlung wechselten. Solche Patienten waren nach Angaben des pU in der Placebogruppe jedoch nicht eingeschlossen, weshalb für den geplanten Vergleich keine Ergebnisse vorliegen. Unabhängig von der Argumentation des pU wäre durch dieses Vorgehen bei der Patientenselektion für die beiden Behandlungsarme der Studie SAVOR-TIMI 53 keine Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen mehr gegeben.

Für den indirekten Vergleich schließt der pU zu Saxagliptin die placebokontrollierte Studie D1680L00006 und die Studie SAVOR-TIMI 53 ein. Als Brückenkomparator wählt der pU Metformin plus Sulfonylharnstoff. Der pU identifiziert jedoch keine Studie, die die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem Brückenkomparator vergleicht.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff keine relevanten Daten vor.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Saxagliptin.

Tabelle 3: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Studie SAVOR-TIMI 53

Der pU legt in seinem Dossier neben den fragestellungsbezogenen Auswertungen auch Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Aus der Studie SAVOR-TIMI 53 können jedoch insgesamt keine Aussagen zu positiven oder negativen Effekten von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Hierfür sind insbesondere folgende Gründe maßgeblich:

- Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht den jeweiligen Zielpopulationen der Fragestellungen A bis D.
- Saxagliptin (plus eine antidiabetische Begleitmedikation) wurde mit Placebo (plus eine antidiabetische Begleitmedikation) verglichen. Ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht gegeben.
- Die blutzuckersenkende Behandlung war bei einem Großteil der Patienten inadäquat (entweder nicht ausreichend optimiert oder keine zulassungsgemäße Anwendung):
 - Eine ausreichende Therapieeskalation insbesondere im Placeboarm ist trotz bestehenden Eskalationsbedarfs der Patienten nicht erkennbar.
 - Die nur in geringem Maße vorgenommenen Therapieeskalationen könnten auch darauf hindeuten, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten kein Eskalationsbedarf

bestand, weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf. Für diese Patienten ist die Therapie mit Saxagliptin jedoch nicht zugelassen.

- Etwa 40 % der Patienten hatten sowohl zu Studienbeginn als auch zum Behandlungsende einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg. Es ist unklar, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung blutdrucksenkender Medikamente oder die Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.
- Die Daten zum Blutdruck sowie der antidiabetischen Therapie weisen darauf hin, dass regionale Versorgungsstandards in der Studie SAVOR-TIMI 53 eine nicht unerhebliche Rolle spielen können und die Daten der Gesamtpopulation nicht ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Ergebnisse aus der Studie SAVOR-TIMI 53

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Anwendung von Saxagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardtherapie“:

- Keinen Nachteil von Saxagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität
- Keinen Vorteil von Saxagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität
- Einen Nachteil von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“
- Keinen Nachteil von Saxagliptin hinsichtlich weiterer Endpunkte der kardiovaskulären Morbidität
- Keinen Vorteil von Saxagliptin hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität
- Einen Nachteil von Saxagliptin für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“; für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ ist keine Aussage möglich, da keine Auswertung in einer validen Operationalisierung vorliegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **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 plus 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 plus Sulfonylharnstoff allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Darüber hinaus ist Saxagliptin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist diese Indikation nicht Gegenstand dieser Bewertung [3].

Saxagliptin ist außerdem als Monotherapie zugelassen. Da die Nutzenbewertung zu Saxagliptin als Monotherapie vom G-BA mit Beschluss vom 17.04.2014 eingestellt wurde, ist diese Indikation ebenfalls nicht Gegenstand dieser Bewertung [4].

Die Bewertung wird für 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für alle Fragestellungen den Vorgaben des G-BA.

Für die Fragestellungen A und B beschränkt der pU die Sulfonylharnstoffe jedoch nicht auf Glibenclamid und Glimepirid und benennt für beide Fragestellungen zusätzlich Glipizid als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für alle 4 Fragestellungen gegenüber den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Für die Fragestellungen A und B wurden Studien mit Glipizid ebenfalls berücksichtigt und separat bewertet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studie SAVOR-TIMI 53

Zu allen 4 Fragestellungen legt der pU Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Bei der Studie SAVOR-TIMI 53 handelt es sich um eine mehrjährige RCT, die bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurde und in der Saxagliptin mit Placebo (jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) verglichen wurde. Ziel dieser Studie war es sowohl auszuschließen, dass unter Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftreten als unter Placebo (Auflage der Zulassungsbehörden), als auch nachzuweisen, dass Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (Therapieziel beim Einsatz von Saxagliptin) [5].

Bei den fragestellungsbezogenen Auswertungen werden jeweils unterschiedliche Teilpopulationen der Studie SAVOR-TIMI 53 betrachtet, mit denen der pU einen Vergleich zwischen Saxagliptin und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie anstrebt. In den nachfolgenden Abschnitten 2.3 bis 2.6 zu den Fragestellungen A bis D wird u. a. bewertet, ob diese fragestellungsbezogenen Auswertungen der SAVOR-TIMI-53-Studie für die Nutzenbewertung geeignet sind. Davon unabhängig wird die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund ihrer Bedeutung für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt bewertet (siehe Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung).

2.3 Fragestellung A: Saxagliptin plus Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin (Stand zum 04.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Saxagliptin (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 05.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 11.07.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 3 RCT mit Saxagliptin, die er für Fragestellung A heranzieht: Studie D1680C00001 [6,7], Studie D1680L00002 [8] und die Studie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) [5]. Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Saxagliptin (A13-01) [9] vorgelegt. Die Studie SAVOR-TIMI 53 hat der pU mit dem jetzigen Dossier neu vorgelegt.

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden bereits in der Dossierbewertung A13-01 sowie dem Addendum A13-14 (Addendum zur Bewertung von Saxagliptin / Metformin) bewertet. Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor. Alle relevanten Informationen sind daher der Dossierbewertung A13-01 [9], dem Addendum A13-14 [10] sowie dem Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Saxagliptin [11] zu entnehmen.

Studie SAVOR-TIMI 53

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden therapienaive oder vorbehandelte Patienten ab 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis < 12 % bei Studienbeginn eingeschlossen. Zudem war das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung und / oder multipler kardiovaskulärer Risikofaktoren eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Die Patienten wurden stratifiziert nach dem kardiovaskulären Risiko und der Schwere der Niereninsuffizienz zu Studienbeginn entweder einem Saxagliptinarm oder dem Placeboarm randomisiert zugeteilt.

Das Design und die Patientencharakteristika der Studie SAVOR-TIMI 53 sind in Anhang A ausführlich beschrieben.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung A (Saxagliptin in der Zweifachkombination mit Metformin). Für Fragestellung A selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 daher Patienten, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren. Von diesen schließt der pU für beide Behandlungsgruppen folgende Patientengruppen aufgrund ihres Kreatinin-Clearance-Werts aus:

- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 45 ml/min, da Metformin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist [12]
- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min und < 60 ml/min, da diese Patienten in der Studie mit einer nicht zulassungskonformen Saxagliptindosis von 5 mg pro Tag behandelt wurden
- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min und < 50 ml/min, die eine Metformindosis von mehr als 1000 mg pro Tag erhalten haben. (entsprechend der Zulassungsvoraussetzung von Metformin [12]).

De facto wurden dadurch fast alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min ausgeschlossen. Zusätzlich hat der pU nach eigenen Angaben Patienten mit weiteren Kontraindikationen gegen Metformin ausgeschlossen. Welche Kontraindikationen dies sind und wie viele Patienten davon betroffen sind, geht aus den Unterlagen des pU allerdings nicht hervor.

Diese mit Metformin zulassungskonform vorbehandelte Teilpopulation entspricht der Zielpopulation für Fragestellung A. Allerdings war aufgrund des Studiendesigns der SAVOR-TIMI-53-Studie (Vergleich Saxagliptin vs. Placebo, jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) kein direkter Vergleich der Kombination Saxagliptin plus Metformin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) möglich, da die Patienten in beiden Behandlungsgruppen im weiteren Studienverlauf begleitend antidiabetische Medikationen bestehend aus vielfältigen Therapieoptionen erhalten konnten.

Der pU betrachtet daher in der Saxagliptin-Gruppe nur diejenigen Patienten, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. Der pU wählt nach eigenen Angaben dieses Vorgehen, um auszuschließen, dass der Behandlungseffekt durch die Gabe der Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) im Interventionsarm verzerrt wird. In der Placebogruppe wählt der pU diejenigen Patienten aus, denen innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich

Sulfonylharnstoffe als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden. Der pU betrachtet dies als eine „Imitation einer direkten Randomisierung“ zu Sulfonylharnstoff.

Der pU weist darauf hin, dass durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsgruppen die Randomisierung nicht erhalten bleibt, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial führe. Der pU sieht in dieser Analyse dennoch die bestmögliche Annäherung an die Vorgaben dieser Fragestellung.

Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet:

- 1) Bereits die Patientenzahlen der vom pU ausgewählten Gruppen zeigen deutlich, dass nicht von einer Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen ausgegangen werden kann. In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet (8280 Patienten dem Saxagliptinarm bzw. 8212 Patienten dem Placeboarm). Die vom pU für die Fragestellung A gebildete Teilpopulation umfasst 1299 Patienten aus der Saxagliptingruppe (15,7 %) und 39 Patienten aus der Placebogruppe (0,5 %).
- 2) Die HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte zu Studienbeginn belegen, dass die Vergleichsgruppen des pU nicht strukturgleich waren: Der HbA1c-Wert für die Teilpopulation der Saxagliptingruppe lag bei Studienbeginn im Mittel bei 7,4 %, in der Teilpopulation der Placebogruppe hingegen bei 8,4 %. Auch die Nüchternplasmaglukosewerte unterscheiden sich bei Studienbeginn mit einem Mittelwert von 142,3 mg/dl in der Saxagliptingruppe und 171,5 mg/dl in der Teilpopulation der Placebogruppe.
- 3) Der pU wählt Patienten für seinen Vergleich aus, die innerhalb der randomisierten Studie unterschiedliche Begleitmedikationen zu Saxagliptin oder Placebo erhalten haben. Aus der Saxagliptingruppe wurden ausschließlich Patienten ausgewählt, für die Sulfonylharnstoffe vom behandelnden Arzt offenbar als nicht geeignet oder notwendig angesehen wurden, aus der Placebogruppe aber nur Patienten, für die innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhalten haben. Auch aufgrund dieser für beide Behandlungsarme vom pU unterschiedlich gewählten Auswahlkriterien ist eine Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen nicht gewährleistet.
- 4) Der pU selektiert post hoc Patienten im Placeboarm, die innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhielten. Das Merkmal zur Bildung der Teilpopulationen ergibt sich für die Placebogruppe daher erst im Studienverlauf (innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung) und in Abhängigkeit von der bis dahin durchgeführten Therapie. Wie viele der vom pU für Fragestellung A ausgewählten Patienten in der Placebogruppe direkt ab Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhielten, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Zusammenfassend ist die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 für Fragestellung A nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A legt der pU die aus der Erstbewertung bekannten Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Die Ergebnisse zu diesen beiden Studien entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zu Fragestellung A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der einer Metformin-Monotherapie allein nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Saxagliptin ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten ergeben, dass der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin für Patienten, deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, nicht belegt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Zusätzliche Informationen: Ergebnisse aus der Studie SAVOR-TIMI 53

Der pU legt eine Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 vor, sowohl bezogen auf die Fragestellung A als auch für die Gesamtpopulation der Studie. Die fragestellungsbezogenen Auswertung der Studie ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da eine Strukturgleichheit der vom pU ausgewählten Vergleichsgruppen nicht gewährleistet ist. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für Aussagen zur Fragestellung A ebenfalls ungeeignet, da sie die für die Fragestellung A relevante Zielpopulation und die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht betrachtet.

Die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 zeigen für die Anwendung von Saxagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardtherapie“:

- Keinen Nachteil von Saxagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität
- Keinen Vorteil von Saxagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität
- Einen Nachteil von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“

- Keinen Nachteil von Saxagliptin hinsichtlich weiterer Endpunkte der kardiovaskulären Morbidität
- Keinen Vorteil von Saxagliptin hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität
- Einen Nachteil von Saxagliptin für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“; für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ ist keine Aussage möglich, da keine Auswertung in einer validen Operationalisierung vorliegt.

2.4 Fragestellung B: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin (Stand zum 04.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Saxagliptin (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 05.04.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.04.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 11.07.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU zum einen die Studie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003 [5]).

Zum anderen identifiziert der pU 2 Studien für einen indirekten Vergleich, die Studie CV181040 [13] (Saxagliptin vs. Placebo) und die Studie Tovi 1998 [14] (Sulfonylharnstoff vs. Placebo). Diese beiden Studien hatte der pU bereits zur Erstbewertung von Saxagliptin vorgelegt, zusammen mit 4 weiteren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darauf basierend hatte der pU einen indirekten Vergleich durchgeführt, der für die Nutzenbewertung irrelevant war. Der jetzt anhand der Studien CV181040 und Tovi 1998 vorgelegte indirekte Vergleich ist ebenfalls ungeeignet, weil die Studie CV181040 nicht die Zielpopulation untersucht (siehe Dossierbewertung A13-01 [9]).

Studie SAVOR-TIMI 53

Der pU schließt für den direkten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff mit Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff die Studie SAVOR-TIMI 53 ein. Die Studie wird in den Abschnitten 2.3.1 und Anhang A ausführlich beschrieben.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung B (Saxagliptin in der Zweifachkombination mit Sulfonylharnstoff). 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 erhielten (5 mg/Tag), die für Patienten mit diesem Grad der Niereninsuffizienz nicht zugelassen ist. Zusätzlich hat der pU nach eigenen Angaben Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoff ausgeschlossen. Wie viele und welche Patienten davon betroffen waren, geht aus den Unterlagen des pU nicht hervor. Welche Kontraindikationen dies sind und wie viele Patienten davon betroffen sind, geht aus den Unterlagen des pU allerdings nicht hervor.

Diese mit Sulfonylharnstoff zulassungskonform vorbehandelte Teilpopulation entspricht der Zielpopulation für Fragestellung B. Allerdings war aufgrund des Studiendesigns der SAVOR-TIMI-53-Studie (Vergleich Saxagliptin vs. Placebo, jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) kein direkter Vergleich der Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimепирид]; ggf. nur Humaninsulin) möglich, da die Patienten in beiden Behandlungsgruppen im weiteren Studienverlauf begleitend antidiabetische Medikationen bestehend aus vielfältigen Therapieoptionen erhalten konnten.

Der pU betrachtet daher in der Saxagliptin-Gruppe nur diejenigen Patienten, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Insulin (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. Der pU wählt nach eigenen Angaben dieses Vorgehen, um auszuschließen, dass der Behandlungseffekt durch die Gabe der Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff, ggf. nur Humaninsulin) im Interventionsarm verzerrt wird. In der Placebogruppe betrachtet der pU diejenigen Patienten, denen innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden. Aus Sicht des pU imitiert dies eine direkte Randomisierung zu Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff.

Der pU weist darauf hin, dass durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsgruppen die Randomisierung nicht erhalten bleibt, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial führe. Der pU sieht in dieser Analyse dennoch die bestmögliche Annäherung an die Vorgaben dieser Fragestellung.

Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet:

- 1) Bereits die Patientenzahlen der vom pU ausgewählten Gruppen zeigen deutlich, dass nicht von einer Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen ausgegangen werden kann. In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet (8280 Patienten dem Saxagliptinarm bzw. 8212 Patienten dem Placeboarm). Die vom pU für die Fragestellung B gebildete Teilpopulation umfasst 396 Patienten aus der Saxagliptingruppe (4,8 %) und 9 Patienten aus der Placebogruppe (0,01 %).
- 2) Die HbA1c- und Nüchternblutglukosewerte zu Studienbeginn belegen, dass die Vergleichsgruppen des pU tatsächlich nicht strukturgleich waren: Der HbA1c-Wert für die Teilpopulation der Saxagliptingruppe lag bei Studienbeginn im Mittel bei 7,7 %, in der Teilpopulation der Placebogruppe hingegen bei 8,3 %. Auch die Nüchternplasmaglukose-Werte unterscheiden sich bei Studienbeginn mit einem Mittelwert von 154,4 mg/dl in der Saxagliptingruppe und 184,3 mg/dl in der Placebogruppe.
- 3) Der pU wählt Patienten für seinen Vergleich aus, die innerhalb der randomisierten Studie unterschiedliche Begleitmedikationen zu Saxagliptin oder Placebo erhalten haben. Aus der Saxagliptingruppe wurden ausschließlich Patienten ausgewählt, für die Insulin vom behandelnden Arzt offenbar als nicht geeignet oder notwendig angesehen wurde, aus der Placebogruppe aber nur Patienten, die innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung Insulin erhalten haben. Auch aufgrund dieser für beide Behandlungsarme vom pU unterschiedlich gewählten Auswahlkriterien ist eine Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen nicht gewährleistet.
- 4) Der pU selektiert Patienten im Placeboarm, die innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung zusätzlich Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff erhielten. Das Merkmal zur Bildung der Teilpopulationen ergibt sich für die Placebogruppe daher erst im Studienverlauf (innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung) und in Abhängigkeit von der bis dahin durchgeführten Therapie. Wie viele der vom pU für Fragestellung B ausgewählten Patienten in der Placebogruppe direkt ab Randomisierung Insulin erhielten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Zusammenfassend ist die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 für Fragestellung B für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber Insulin plus Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie durch. Für diesen indirekten Vergleich zieht der pU wie auch bei der Erstbewertung von Saxagliptin die Studien CV181040 und Tovi 1998 heran. Der indirekte Vergleich wurde bereits in Dossierbewertung A13-01 bewertet, er ist für die Nutzenbewertung von Saxagliptin (Fragestellung B) ungeeignet. Eine ausführliche Begründung ist der Dossierbewertung A13-01 zu entnehmen.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung B legt der pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Der erneut vorgelegte indirekte Vergleich Studien aus der Erstbewertung A13-01 ergibt für die vorliegende Nutzenbewertung keine neuen Erkenntnisse. Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zur Fragestellung B ist für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet. Dies gilt auch für die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, und deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten ergeben, dass der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, und deren Blutzucker mit einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, nicht belegt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Kombination aus Saxagliptin und Sulfonylharnstoff einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Fragestellung C: Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin (Stand zum 04.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Saxagliptin (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 05.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 11.07.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 2 RCT, die er für die Bewertung der Fragestellung C heranzieht: Studie CV181057 [15,16] und die Studie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) [5]. Die Studie CV181057 hatte der pU bereits für die Nutzenbewertung A13-01 [15] vorgelegt. Die Studie SAVOR-TIMI 53 hat der pU mit dem jetzigen Dossier neu vorgelegt.

Studie CV181057

Die Studie CV181057 wurde bereits in der Dossierbewertung A13-01 bewertet. Sie ist für die vorliegende Nutzenbewertung (Fragestellung C) nicht relevant. Der pU legt im Dossier keine neuen Daten vor, die diese Einschätzung ändern.

Eine ausführliche Beschreibung der Studie CV181057 ist der Dossierbewertung A13-01 zu entnehmen.

Direkt vergleichende Studie SAVOR-TIMI 53

Das Design und die Studiencharakteristika der Studie SAVOR-TIMI 53 sind in Abschnitt 2.3.1 sowie in Anhang A ausführlich beschrieben.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung C (Saxagliptin in der Kombination mit Insulin und ggf. Metformin). Für Fragestellung C selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 daher zunächst Patienten, die ausschließlich mit Insulin und Metformin vorbehandelt waren. Von diesen schließt der pU für beide Behandlungsgruppen folgende Patientengruppen aufgrund ihres Kreatinin-Clearance-Werts aus:

- Patienten, die keine moderate oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen (Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min).
- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min und < 60 ml/min, da diese in der Studie Saxagliptin in einer Dosis erhielten (5 mg/Tag), die für Patienten mit diesem Grad der Niereninsuffizienz nicht zugelassen ist.
- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min und < 50 ml/min, die eine Metformindosis von über 1000 mg/Tag erhielten (entsprechend der Zulassungsvoraussetzung von Metformin [12]).

De facto wurden dadurch fast alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min ausgeschlossen.

Diese mit Insulin und Metformin zulassungskonform vorbehandelte Teilpopulation entspricht der Zielpopulation für Fragestellung C.

Der pU betrachtet somit die Patienten, die vor Studienbeginn Insulin plus Metformin erhalten haben, und bei Studienbeginn entweder der Saxagliptingruppe oder der Vergleichsgruppe zugeteilt wurden. Der pU sieht darin einen direkten Vergleich zwischen Insulin plus Metformin plus Saxagliptin und Insulin plus Metformin plus Placebo als gegeben an, bei dem die Strukturgleichheit erhalten bleibt.

Es ist richtig, dass die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten bleibt. Das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 gewährleistet jedoch keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zielpopulation der Fragestellung C sind Patienten, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Für die Patienten besteht somit ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie. Für die Patienten der vom pU gebildeten Teilpopulation besteht die Therapieeskalation im Saxagliptinarm durch die zusätzliche Gabe von Saxagliptin (sowie die zusätzliche weitere antidiabetische Therapie). Für die Patienten des Vergleichsarms ist hingegen keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet.

Aus dem Studienbericht der Studie SAVOR-TIMI 53 geht hervor, dass in der Gesamtpopulation in der Saxagliptingruppe lediglich 2028 Patienten (24,5 %) und in der Placebogruppe 2572 Patienten (31,3 %) eine zusätzliche antidiabetische Therapie im Verlauf der Studie erhielten. Nur 383 Patienten (4,6 %) im Saxagliptinarm und 508 Patienten (6,2 %) im Placeboarm erhielten eine Erhöhung ihrer Insulindosis um ≥ 25 % für mindestens 3 Monate. Dabei bleibt unklar, ob diese Therapien entsprechend den Zulassungsvorgaben der Fachinformation eingesetzt wurden und der Vorgabe des G-BA (Humaninsulin) entsprechen.

Wie viele Patienten der vom pU gebildeten Teilpopulation eine Eskalation der zuvor bestehenden unzureichenden Insulintherapie erhalten haben, ist unklar, da der pU hierzu keine Daten vorlegt. Dass die bestehende Insulintherapie mindestens bei einem Großteil der

relevanten Teilpopulation unzureichend war, ergibt sich zum einen durch die Einschlusskriterien der SAVOR-TIMI-53-Studie (siehe auch Anhang A). zum anderen zeigt sich dies auch anhand der HbA1c-Werte zu Studienbeginn: er lag in der Teilpopulation der Saxagliptin-Gruppe im Mittel bei 8,3 % und in der Teilpopulation der Placebogruppe bei 8,4 %. Bei über der Hälfte der Patienten lag der HbA1c-Wert bei ≥ 8 % (ca. 54 % in der Saxagliptin-Gruppe und ca. 56 % in der Placebogruppe). Selbst wenn man dann davon ausgehen würde, dass ein Großteil der vom pU gebildeten Teilpopulation keine Therapieeskalation benötigt, ist die vom pU vorgelegte Auswertung ungeeignet: Die Teilpopulation entspricht dann nicht der Zulassung von Saxagliptin (und damit nicht der Zielpopulation für Fragestellung C), da die Notwendigkeit einer Therapieeskalation Voraussetzung für den Einsatz von Saxagliptin ist [17].

Zusammenfassend sind die Ergebnisse für die vom pU betrachtete Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Nutzenbewertung von Saxagliptin (Fragestellung C) nicht geeignet.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung C legt der pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Die erneut vorgelegte Studie CV181057 aus der Erstbewertung A13-01 ergibt für die Nutzenbewertung keine neuen Erkenntnisse. Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zur Fragestellung C ist für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet. Dies gilt auch für die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten ergeben, dass der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert ist, nicht belegt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Kombination aus Saxagliptin plus Insulin plus Metformin einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

2.6 Fragestellung D: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin (Stand zum 04.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Saxagliptin (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 05.04.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.04.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 11.07.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU zum einen die Studie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003 [5]).

Zum anderen identifiziert der pU eine Studie für einen indirekten Vergleich, die Studie D1680L00006 [18] (Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Placebo plus Metformin plus Sulfonylharnstoff). Diese Studie und einen darauf basierenden indirekten Vergleich hatte der pU bereits zur Erstbewertung von Saxagliptin vorgelegt. Dieser war für die Nutzenbewertung irrelevant, da die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet waren.

Studie SAVOR-TIMI 53

Das Design und die Studiencharakteristika der Studie SAVOR-TIMI 53 sind in Abschnitt 2.3.1 sowie in Anhang A ausführlich beschrieben.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung D (Saxagliptin in der Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff). Für Fragestellung D selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 daher Patienten, die ausschließlich mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Von diesen

schließt der pU für beide Behandlungsgruppen folgende Patientengruppen aufgrund ihres Kreatinin-Clearance-Werts aus:

- Patienten, die eine Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min und < 60 ml/min aufwiesen, da diese in der Studie Saxagliptin in einer Dosis erhielten (5 mg/Tag), die für Patienten mit diesem Grad der Niereninsuffizienz nicht zugelassen ist [17].
- Patienten die bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min und < 50 ml/min eine Metformindosis von mehr als 1000 mg/Tag erhielten (entsprechend der Zulassungsvoraussetzung von Metformin [12]).

De facto wurden dadurch fast alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min ausgeschlossen. Zusätzlich hat der pU nach eigenen Angaben Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoff oder Metformin ebenfalls ausgeschlossen. Welche Kontraindikationen dies sind und wie viele Patienten davon betroffen sind, geht aus den Unterlagen des pU allerdings nicht hervor.

Diese mit Metformin und Sulfonylharnstoff zulassungskonform vorbehandelte Teilpopulation entspricht der Zielpopulation für Fragestellung D. Allerdings war aufgrund des Studiendesigns der SAVOR-TIMI-53-Studie (Vergleich Saxagliptin vs. Placebo, jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) kein direkter Vergleich der Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin; ggf. nur Humaninsulin) möglich, da die Patienten in beiden Behandlungsgruppen im weiteren Studienverlauf begleitend antidiabetische Medikationen bestehend aus vielfältigen Therapieoptionen erhalten konnten.

Der pU betrachtet daher in der Saxagliptin-Gruppe nur diejenigen Patienten, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Insulin (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. Der pU wählt nach eigenen Angaben dieses Vorgehen, um auszuschließen, dass der Behandlungseffekt durch die Gabe der Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin) im Interventionsarm verzerrt wird. In der Placebogruppe beabsichtigt der pU nur diejenigen Patienten zu betrachten, die innerhalb von 3 Monaten nach der Randomisierung von Sulfonylharnstoff auf Insulin als Teil ihrer antidiabetischen Begleitbehandlung wechselten. Der pU betrachtet dies als eine „Imitation einer direkten Randomisierung“ zu Insulin plus Metformin. Solche Patienten waren nach Angaben des pU in der Placebogruppe jedoch nicht eingeschlossen, weshalb für den geplanten Vergleich keine Ergebnisse vorliegen. Der pU stellt daher fest, dass für die vorliegende Fragestellung kein Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist.

Unabhängig von der Argumentation des pU wäre durch das vom pU gewählte Vorgehen der Patientenselektion für die beiden Behandlungsarme keine Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen mehr gegeben.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff keine relevanten Daten vor.

Indirekter Vergleich

Da keine Daten aus direkt vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, strebt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich an. Zu Saxagliptin schließt der pU die placebokontrollierte Studie D1680L00006 und die Studie SAVOR-TIMI 53 [5,18] ein. Als Brückenkomparator wählt der pU Metformin plus Sulfonylharnstoff. Der pU identifiziert jedoch keine Studie, die die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem Brückenkomparator vergleicht. Ein indirekter Vergleich kommt folglich nicht zustande. Auf die Beschreibung der Studie D1680L00006 wird daher verzichtet.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. nur Humaninsulin) vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung D legt der pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker mit der Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert ist, hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Saxagliptin ergibt sich im Vergleich zu der jeweils relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 5: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Diese Bewertung weicht für die Fragestellungen A, B und C von jener des pU ab. Dieser beansprucht für die Fragestellung A (Saxagliptin plus Metformin) einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für die Fragestellung B (Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, und für Fragestellung C (Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A bis 3 D (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 folgende Vergleichstherapien:

Tabelle 6: Vergleichstherapie des pU

	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Vergleichstherapie des pU
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Metformin plus Sulfonylharnstoff
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)	Humaninsulin plus Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)	Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt damit im Grundsatz der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, weicht jedoch in folgenden Punkten von ihr ab:

Der G-BA hat die Auswahl der Sulfonylharnstoffe, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellungen A und B infrage kommen, auf Glibenclamid und Glimepirid beschränkt. Diese Einschränkung lässt der pU unberücksichtigt. In der vorliegenden Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA verwendet. Studien mit anderen Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid) werden jedoch nicht per se ausgeschlossen. Für solche Studien wird jeweils überprüft, ob sie für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Bei den Fragestellungen B, C und D, bei denen Humaninsulin (in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder allein) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde, benennt der pU übereinstimmend mit dem G-BA ebenfalls Humaninsulin. Allerdings zieht der pU auch Studien für seine Bewertung heran, in denen Insulinanaloga als Vergleichstherapie eingesetzt wurden. Nach Ansicht des pU ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga und

Humaninsulin auch bezüglich kardiovaskulärer Langzeitdaten gegeben. Hierzu zitiert der pU 3 retrospektive Datenbankanalysen von Praxisdaten, in denen kurz wirksame Insulinaloga mit Humaninsulin verglichen wurden [19-21]. Diese Analysen sind jedoch nicht ausreichend, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinaloga auf Humaninsulin festzustellen.

Für die Fragestellung C nennt der pU in Modul 3 C Humaninsulin plus Metformin und ggf. eine Therapie nur mit Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Davon abweichend nennt der pU bei der Formulierung der Einschlusskriterien (Modul 4 C) ausschließlich die Kombinationstherapie mit Insulin plus Metformin, ohne diese auf eine Therapie nur mit Humaninsulin einzuschränken, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.

Der pU gibt an, Studien mit Insulinaloga zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der vorliegenden IQWiG-Bewertungen [22,23] jedoch eine Übertragbarkeit angenommen werden. Studien zum Vergleich mit Insulinaloga, die nicht auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher grundsätzlich für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird allein Humaninsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Ungeachtet dessen wird jeweils geprüft, ob Studien, in denen (auch) Insulinaloga verwendet wurden, für die Nutzenbewertung geeignet sind.

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A bis 4 D)

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU benennt folgende 4 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens:

- Kombination aus Saxagliptin plus Metformin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung A),
- Kombination aus Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint (Fragestellung B),
- Kombination aus Saxagliptin plus Insulin mit oder ohne Metformin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung C),

- Kombination aus Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung D).

Den vom pU genannten Fragestellungen und Einschlusskriterien wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

Grundsätzlich sind die vom pU definierten Populationen adäquat und berücksichtigen maßgeblich den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [17].

Für Fragestellung B erwähnt der pU bei der Ausformulierung seiner Einschlusskriterien jedoch nicht, dass bei der Kombination aus Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff Metformin für die Patienten ungeeignet gewesen sein soll. Dies ist gemäß den Angaben der Fachinformation eine Notwendigkeit für die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff.

Vergleichstherapie

Die Kommentierung der vom pU gewählten Vergleichstherapie ist Abschnitt 2.8.1 zu entnehmen.

Endpunkte

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Diese umfassen unter anderem Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, zerebrovaskuläre Mortalität und Morbidität, Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, stationäre Behandlungen, Gewichtsveränderungen, unerwünschte Ereignisse, HbA1c, Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle und Veränderung der täglichen Insulindosis. Diesem Vorgehen wird nur zum Teil gefolgt. Zum einen befinden sich unter den vom pU angegebenen Endpunkten auch Surrogatendpunkte (z. B. Gewichtsveränderung, HbA1c), zum anderen können auch weitere patientenrelevante Endpunkte, die der pU in Modul 4 A bis 4 D nicht nennt, in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitte 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Studienliste des pU

Der pU legt für jede der 4 Fragestellungen eine Studienliste vor. Die Überprüfung der Studienlisten ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Für die Fragestellung C enthält die Studienliste des pU die Studie D1680C00010. Diese Studie ist eine 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie, die darauf ausgerichtet ist, die Wirksamkeit von Saxagliptin (5 mg/Tag) gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Insulin allein oder mit Insulin und Metformin zu untersuchen. Der pU schließt diese Studie in seine Bewertung mit der Begründung nicht ein, dass für die Studie noch keine Ergebnisse vorliegen. Dies entspricht den Angaben in ClinicalTrials.gov, wonach die Studie im Februar 2016 beendet wurde und zum jetzigen Zeitpunkt keine Studienergebnisse vorliegen. Die Studie ist aber auch

unabhängig davon nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Den Angaben im Studienprotokoll ist zu entnehmen, dass in der Studie während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase keine Anpassung der Insulin- und Metformindosis und des Insulintyps (mit Ausnahme von Notfallmedikation) erlaubt war. Daher ist die Studie D1680C00010 für die Fragestellung C nicht relevant und dem Ausschluss der Studie durch den pU wird gefolgt.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit des Studienpools.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und die indirekten Vergleiche auf Basis von RCT für die Fragestellungen B und D durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienlisten des pU für indirekte Vergleiche ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT für Fragestellung B und D hat der pU eine separate bibliografische Recherche durchgeführt. Dabei wurde bei der Suche zur Intervention eine AND-Verknüpfung zwischen Sulfonylharnstoff (Brückenkompator), Insulin und Metformin (für Fragestellung D) vorgenommen.

Die Recherche des pU zu Fragestellung B ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Die Recherche des pU zu Fragestellung D ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in den Datenbanken die Suche jeweils mit einem Suchblock zu Metformin stark eingeschränkt. Ein Abgleich in MEDLINE

mit den Referenzen eingeschlossener Studien mit Metformin als Begleittherapie aus vorangegangenen Dossiers hat gezeigt, dass mit dem Vorgehen des pU diese Referenzen nicht vollständig erfasst werden [24,25].

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT für Fragestellung B und D hat der pU eine separate Suche in Studienregistern durchgeführt. Dabei wurde bei der Suche zur Intervention eine AND-Verknüpfung zwischen Sulfonylharnstoff (Brückenkompator), Insulin und Metformin (für Fragestellung D) vorgenommen.

Die Suchen des pU in Studienregistern sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Saxagliptin findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die indirekten Vergleiche ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Fragestellung B ist geeignet die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Fragestellung D ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit der vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der indirekte Vergleich zu Fragestellung B ungeeignet ist und der angestrebte indirekte Vergleich zu Fragestellung D vom pU mangels Studien zur Vergleichstherapie nicht durchgeführt wurde.

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung A: Saxagliptin plus Metformin

Der Studienpool des pU für Fragestellung A enthält 3 Studien. Die Studien D1680L00002 und D1680C00001 wurden bereits in der Dossierbewertung A13-01 [9] sowie dem Addendum A13-14 (Addendum zur Bewertung von Saxagliptin / Metformin) [10] bewertet. Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor.

Der pU legt außerdem die Studie SAVOR-TIMI 53 vor. In diese Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung A. Für Fragestellung A selektiert der pU daher aus beiden Behandlungsarmen Patienten, die aus seiner Sicht der Zielpopulation für die Fragestellung A entsprechen. Das Vorgehen des pU sowie die Bewertung dieses Vorgehens sind in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

Fragestellung B: Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff

Direkter Vergleich

Der pU legt zum direkten Vergleich zwischen Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Aus deren Studienpopulation selektiert der pU post hoc aus beiden Behandlungsarmen jeweils Patienten, die aus seiner Sicht eine Annäherung an für die Fragestellung B relevante Patientenpopulation darstellen. Eine detaillierte Erläuterung ist Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Indirekter Vergleich

Der pU legt einen indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff bzw. Humaninsulin allein vor. Als Brückenkomparator wurde Sulfonylharnstoff (plus Placebo) gewählt.

Für den indirekten Vergleich schließt der pU zu Saxagliptin plus Glimperid die Studie CV181040 ein. Zur Vergleichstherapie identifizierte der pU über eine bibliografische Recherche eine aus seiner Sicht relevante Studie (Tovi 1998). Den resultierenden indirekten Vergleich hat der pU bereits in der Erstbewertung von Saxagliptin vorgelegt.

Dieser indirekte Vergleich ist für die vorliegende Fragestellung B nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.1).

Fragestellung C: Saxagliptin plus Insulin (und ggf. Metformin)

Der Studienpool des pU für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin enthält 2 Studien, CV181057 und SAVOR-TIMI 53. Beide Studien sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Saxagliptin nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.5.1).

Fragestellung D: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Der pU legt keine geeigneten Daten für den direkten oder indirekten Vergleich von Saxagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine Erläuterung findet sich in Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU legt für die Ableitung des Zusatznutzens Studien vor, die bereits in der Erstbewertung von Saxagliptin (A13-01) und im Addendum zu Saxagliptin / Metformin (A13-14) kommentiert wurden. Der pU legt keine neuen Daten zu diesen Studien vor. Darüber hinaus schließt der pU für das jetzige Dossier für alle Fragestellungen die Studie SAVOR-TIMI 53 ein. Die Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53 sind nicht für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet. Die Studie SAVOR-TIMI 53 wird in den Abschnitten 2.3.1, 2.4.1, 2.5.1 und 2.6.1 kommentiert.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitt 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Für Fragestellung B (Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff) legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Dieser ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.1).

Für Fragestellung D (Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) beabsichtigt der pU, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen. Er identifiziert jedoch zur Vergleichstherapie keine relevanten Studien, weshalb er den indirekten Vergleich nicht durchführt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Da der pU keine für die Nutzenbewertung relevanten indirekten Vergleiche vorgelegt hat, sind auch die Ausführungen des pU zu den entsprechenden Studienergebnissen nicht relevant und werden daher nicht kommentiert.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossenen Studien für direkte und indirekte Vergleiche. Die Aussagekraft der Nachweise wird in den Abschnitten 2.3.1, 2.4.1, 2.5.1 und 2.6.1 kommentiert.

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) leitet der pU für die Fragestellungen A bis D auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ab. Insgesamt leitet der pU für die einzelnen Fragestellungen folgende Wahrscheinlichkeiten und Ausmaße eines Zusatznutzens ab:

- Fragestellung A (Saxagliptin plus Metformin): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- Fragestellung B (Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff): Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- Fragestellung C (Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin): Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
- Fragestellung D (Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff): kein Zusatznutzen belegt

Der Einschätzung des pU wird lediglich für Fragestellung D gefolgt. Auch für die Fragestellungen A bis C ist kein Zusatznutzen belegt. Die abweichende Einschätzung für die Fragestellungen A bis C ist in den Abschnitten 2.3, 2.4 und 2.5 begründet.

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 B und 4 D (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU legt für Fragestellung B (Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff) einen indirekten Vergleich vor.

Der pU beschreibt, dass keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlägen. Er führt jedoch anhand der Studie SAVOR-TIMI 53 post hoc Analysen durch, die als Annäherung an einen direkten Vergleich dienen sollen. Als Unterstützung dieses Vergleichs zieht er zusätzlich die Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Das Vorgehen des pU, aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien einen indirekten Vergleich durchzuführen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Der vom pU eingeschlossene indirekte Vergleich eignet sich jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.4.1).

Für Fragestellung D (Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) liegen laut Angaben des pU ebenfalls keine direkt vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für den vom pU angestrebten indirekten Vergleich hat der pU keine adäquaten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Somit liegt für Fragestellung D kein indirekter Vergleich vor.

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen.

2.8.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A bis 4 D (Abschnitt 4.5.4), weshalb aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Eine Bewertung, aus welchen der vom pU herangezogenen Endpunkte Aussagen abgeleitet werden können, befindet sich in der Erstbewertung zu Saxagliptin (A13-01) und im Addendum zu Saxagliptin / Metformin (A13-14) sowie in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A bis 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Saxagliptin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt [17]. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf 4 Indikationen:

- A) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Metformin)
- B) Patienten, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff)
- C) Patienten, deren Blutzucker unter einer Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin)
- D) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht u. a. durch die Gewichtsreduktion sowie die Verminderung von Hypoglykämien therapeutische Vorteile in Saxagliptin.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert die beschränkte epidemiologische Datenlage trotz der Bedeutung der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2. Die Prävalenz aus verschiedenen Studien ist uneinheitlich und unterscheidet sich teilweise stark.

Der pU legt eine IMS Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation in den 4 Indikationen zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten im Jahr 2014. Aus diesen Daten rechnet der pU die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Medikationsstatus in Deutschland hoch. Die Gesamtzahl der diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beträgt hochgerechnet 6 782 915 (gesicherte Diagnose Typ-2-Diabetes oder Verordnung aus dem OAD-Markt). Um den IMS-Datensatz zu

validieren, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzdaten mit denen in den Publikationen von Hoffmann et al. (2011) [26], Thefeld 1999 [27] sowie Heidemann et al. (2013) [28]. Angesichts der nach seiner Einschätzung hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS Disease-Analyzer-Studie aus. Außerdem validiert der pU den IMS-Datensatz durch den Vergleich mit dem Arzneiverordnungsreport [29]. Für die Herleitung der Zielpopulation der beiden Indikationen trifft der pU folgende Annahmen:

- A) Für die Kombination Saxagliptin plus Metformin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin ein zweites OAD gegeben wird. Dazu zitiert er die „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [30].
- B) Analog geht der pU für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff davon aus, dass Patienten bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Sulfonylharnstoff entweder zusätzlich ein zweites OAD (außer Metformin) oder zusätzlich Insulin erhalten.
- C) Für die Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin nimmt der pU analog zu A) an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin oder Insulinmonotherapie ein weiteres OAD gegeben wird. Die Indikationen „Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff“ und „Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin“ überschneiden sich bei der Anzahl der mit der 2-er Kombination von Insulin und Sulfonylharnstoff behandelten Patienten. Diese Patienten ordnet der pU ausschließlich der „Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff“ zu, um die Überschneidung zu vermeiden.
- D) Für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff geht der pU davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich ein drittes OAD gegeben wird.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU kann aus Tabelle 7 entnommen werden. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 86,8 % beträgt.

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^c
Saxagliptin + Metformin	Metformin + OAD	807 105
Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Summe	74 562
	Davon: Sulfonylharnstoff + OAD ^a / GLP1-Rezeptoragonisten Sulfonylharnstoff + Insulin	38 172 36 390
Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin	Summe	690 638
	Davon: Insulin + Metformin + OAD / GLP1- Rezeptoragonisten Insulin + OAD ^b	221 507 469 131
Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD ^d	93 757
a: außer Metformin b: außer Sulfonylharnstoff c: Angaben des pU d: ohne SGLT2-Inhibitoren GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1; OAD: orale Antidiabetika; SGLT2: Sodium Glucose Cotransporter 2		

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Das vom pU gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation ist im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel. Jedoch bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft u. a. folgende Punkte:

- Es bleibt unklar, wie die Patienten den einzelnen Therapiestufen zugewiesen wurden.
- Es fehlen Angaben zur Berechnung des Hochrechnungsfaktors.
- Die Angaben des pU im Dossier und die Operationalisierung in der IMS-Analyse weichen zum Teil voneinander ab (siehe Indikation B, C und D).
- Für die Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff operationalisiert der pU die GKV-Zielpopulation über 2 Annahmen: (i) Sulfonylharnstoff plus OAD außer Metformin, was plausibel ist und (ii) Sulfonylharnstoff plus Insulin, was zwar denkbar ist, aber zu einer Überschätzung führt. Die mit der 2-er Kombination von Insulin + Sulfonylharnstoff

behandelten Patienten sollen zur Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin gezählt werden.

- Die Anzahl der Patienten, die mit Insulin + Metformin + OAD behandelt werden (255 192, wovon 221 507 gesetzlich versichert), liegt oberhalb bisheriger Abschätzungen von Patientenzahlen im vergleichbaren Anwendungsgebiet. So war die Angabe 149 878 im gleichen Anwendungsgebiet im Dossier Saxagliptin / Metformin 2012 (siehe Tabelle 3-7 Modul 3 B auf S. 41) [31]. Der Unterschied lässt sich nur zum Teil durch den unterschiedlichen Bezugszeitraum erklären (2011 im Dossier Saxagliptin / Metformin 2012 [31] versus 2014 im zu bewertenden Dossier).

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Indikationen aufgrund der genannten methodischen Unklarheiten mit Unsicherheit versehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A bis 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der pU unterteilt die Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin in 2 Teilpopulationen. Dieser Unterteilung kann nicht gefolgt werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch für Saxagliptin, Glibenclamid sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen. Allerdings gibt der pU einen Verbrauch von 1 bis 2,55 g von Metformin täglich an, während die Fachinformation eine Maximaldosis bis zu 3 g Metformin pro Tag empfiehlt [12]. Weiterhin gibt der pU einen Verbrauch von 1 bis 4 mg von Glimepirid täglich an, während die Fachinformation eine Maximaldosis bis zu 6 mg Glimepirid pro Tag empfiehlt [32]. Zudem berechnet der pU den Verbrauch von Insulin mit dem durchschnittlichen Körpergewicht aus dem Mikrozensus 2009. Aktuellere Daten zum durchschnittlichen Körpergewicht aus dem Mikrozensus 2013 sind vorhanden.

Weiterhin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied (-2,09 IE bzw. -2,45 IE je nach Teilpopulation) von den Jahrestherapiekosten ab. Der pU begründet dies damit, dass in den Behandlungsrmen inklusive Saxagliptin in der Studie CV181057 nach 52 Wochen durchschnittlich -2,09 IE Insulin bzw. -2,45 IE Insulin weniger appliziert wurden. Diese Reduktion kann nicht nachvollzogen werden. Die Fachinformation [17] sieht eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vor.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Saxagliptin stellt der pU korrekt dar (Lauer-Taxe vom 01.06.2016). Die Kostendarstellungen für Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin sind unvollständig, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff an. Die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen sind dennoch anzugeben.

Bei der Anwendung von Insulin werden zusätzliche Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln angesetzt. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

Laut pU sollten für Insulin zudem zusätzlich Kosten für Patientenschulung berücksichtigt werden. Diese fällt nicht regelhaft an. Dies hat jedoch keine Konsequenz, da der pU die Kosten für Patientenschulung ohnehin nicht in die Jahrestherapiekosten einbezogen hat.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Saxagliptin und Glibenclamid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Metformin, Glimperid und Insulin weichen nach unten ab, da der pU den Verbrauch zu gering ansetzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet einen kleinen Versorgungsanteil vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Disease-Management-Programme, Arzneimittelvereinbarungen und Leitsubstanzquoten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Indikationen aufgrund der genannten methodischen Unklarheiten mit Unsicherheit versehen.

Für Saxagliptin und Glibenclamid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Metformin, Glimepirid und Insulin weichen nach unten ab, da der pU den Verbrauch zu gering ansetzt.

Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

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

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

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

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Darüber hinaus ist Saxagliptin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist dieses Anwendungsgebiet nicht Gegenstand dieser Bewertung [3].

Saxagliptin ist außerdem als Monotherapie zugelassen. Da die Nutzenbewertung zu Saxagliptin als Monotherapie vom G-BA mit Beschluss vom 17.04.2014 eingestellt wurde, ist dieses Anwendungsgebiet ebenfalls nicht Gegenstand dieser Bewertung [4].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Saxagliptin + Metformin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	807 105	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Indikationen aufgrund der genannten methodischen Unklarheiten mit Unsicherheit versehen.
Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	74 562	
Saxagliptin + Insulin (+ Metformin)	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	690 638	
Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	93 757	

a: Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
Kombination Saxagliptin plus Metformin			Für Saxagliptin und Glibenclamid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Metformin, Glimperid und Insulin weichen nach unten ab, da der pU den Verbrauch zu gering ansetzt.
Saxagliptin + Metformin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	506,83 ^b	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^c		25,79–98,51 ^b	
Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff			
Saxagliptin + Sulfonylharnstoff	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	532,62–605,34	
Humaninsulin (+ Sulfonylharnstoff ^c)		607,66–1356,78	
Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin			
Saxagliptin + Insulin (+ Metformin)	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1088,70–1864,14	
Humaninsulin (+ Metformin)		581,87–1357,31	
Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff			
Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	591,06–704,38	
Humaninsulin (+ Metformin)		581,87–1357,31	
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten von Metformin sind darin nicht enthalten. c: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimperid zu verstehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

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

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

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

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

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

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

Onglyza® ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP4i. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxa vermutet wird, sollte Onglyza® abgesetzt werden.

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

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

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

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

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

Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen wurden in der Langzeitsicherheitsstudie (SAVOR) erfasst. Die Ergebnisse der Studie belegen die Langzeitsicherheit von Onglyza[®].“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bundesanzeiger 2010; 62(175): 3855.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt [online]. 17.04.2014 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1976/2014-03-17_35a_EinstellungBestandsmarkt_BAnz.pdf.
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317-1326.
6. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2010; 64(12): 1619-1631.
7. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2013; 67(4): 307-316.
8. Schernthaner G, Duran-Garcia S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). Diabetes Obes Metab 2015; 17(7): 630-638.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-01 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 174). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin): Auftrag A13-14 [online]. 12.04.2013 [Zugriff: 03.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 161). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf.
12. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009; 63(9): 1395-1406.
14. Tovi J, Engfeldt P. Well-being and symptoms in elderly type 2 diabetes patients with poor metabolic control: effect of insulin treatment. *Pract Diabetes Int* 1998; 15(3): 73-77.
15. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. 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(4): 513-523.
16. Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D, Iqbal N. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. *Clin Drug Investig* 2013; 33(10): 707-717.
17. AstraZeneca. Onglyza 2,5 mg/5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 443-450.
19. Kress S, Kostev K, Dippel FW, Giani G, Rathmann W. Micro- and macrovascular outcomes in type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50(11): 821-829.
20. Rathmann W, Kostev K. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes Obes Metab* 2012; 15(4): 358-363.
21. Rathmann W, Schloot NC, Kostev K, Reaney M, Zagar AJ, Haupt A. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122(2): 92-99.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
24. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN basal-bolus type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9825): 1498-1507.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
26. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med* 2011; 28(8): 919-923.
27. Thefeld W. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 1999; 61(Sonderheft 2): S85-S89.
28. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 668-677.
29. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Ed). *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin: Springer; 2014. S. 393-418.
30. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 10.02.2015]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.

31. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Metforminhydrochlorid+Saxagliptin (Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten) (Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 B; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Add-on Kombination mit Insulin; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 14.11.2012 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-172/2012-11-14_Modul3B_Komboglyze.pdf.
32. Sanofi. Amaryl: Fachinformation [online]. 12.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Füsgen I et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter: evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). Diabetes und Stoffwechsel 2004; 13: 31-56.
34. Suissa S. Binary methods for continuous outcomes: a parametric alternative. J Clin Epidemiol 1991; 44(3): 241-248.
35. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
36. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Saxagliptin: EMA untersucht Auffälligkeiten bei großer kardiovaskulärer Studie (SAVOR) [online]. 25.06.2015 [Zugriff: 17.08.2016]. URL: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-saxagliptin.html>.
37. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Briefing material: NDA 22350: saxagliptin (Onglyza); NDA 200678: saxagliptin/metformin (Kombiglyze XR); applicant: AstraZenica [online]. 14.04.2015 [Zugriff: 17.08.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442060.pdf>.

Anhang A – Beschreibung der Studie SAVOR-TIMI 53 und Darstellung der Ergebnisse

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 01.10.2013 zur Nutzenbewertung von Saxagliptin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Zweifachkombination Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin festgestellt. Der Beschluss wurde befristet, da aus Sicht des G-BA 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. Da der pU bereits zum Zeitpunkt der Beschlussfassung die Studie SAVOR-TIMI 53 initiiert hatte, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte, wurde der Beschluss befristet [11].

Der pU zieht die Studie SAVOR-TIMI 53 für die Fragestellungen A bis D zur Ableitung des Zusatznutzens von Saxagliptin jeweils Auswertungen post hoc selektierter Patienten aus den beiden Behandlungsarmen der Studie SAVOR-TIMI 53 heran. Die Studie ist jedoch weder unter Einbezug der vom pU selektierten Patientenpopulationen noch auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation geeignet, einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Nähere Erläuterungen hierzu befinden sich in den Abschnitten 2.3 bis 2.6 sowie in den nachfolgenden Abschnitten des Anhang A.

A.1 – Beschreibung der Studie

Tabelle 11 und Tabelle 12 beschreiben die Studie SAVOR-TIMI 53.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studie – SAVOR-TIMI 53

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SAVOR-TIMI 53	RCT, doppelblind, parallel	Therapienaive oder vorbehandelte ^b Patienten ≥ 40 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einem HbA1c $\geq 6,5$ % und < 12 % ▪ und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung^c und / oder Männer (≥ 55 Jahre) oder Frauen (≥ 60 Jahre) mit multiplen Risikofaktoren^d 	Jeweils zusätzlich zur sonstigen antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Saxagliptin (N = 8280) ▪ Placebo (N = 8212) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 14 Tage ▪ Geplantes Studienende: nach 1040 Ereignissen des primären Endpunkts ▪ Behandlung: bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende ▪ Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach Abbruch der Studienmedikation alle 3 Monate bis Studienende ▫ nach Studienende: weiteres Follow-up der UE, Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse 	790 Zentren in: Asien, Australien, Europa, Nordamerika, Südafrika und Lateinamerika 05/2010 – 05/2013	primär: kombinierter Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall sekundär: Mortalität, Morbidität, Gesundheitszustand, Hypoglykämien, UE
<p>a: Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4. b: Mit der Ausnahme einer aktuellen oder vorhergehenden (innerhalb von 6 Monaten) Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren und / oder GLP-1-Mimetika c: ischämische Herzerkrankung und / oder periphere Gefäßerkrankung und / oder ischämischer Schlaganfall d: Mindestens einen der folgenden multiplen Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dyslipidämie: LDL-C > 130 mg/dl (3,36 mmol/l) zudem HDL-C < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,30 mmol/l) bei Frauen ▫ Bluthochdruck: Blutdruck $> 140/90$ mmHg oder $> 130/80$ mmHg (unter blutdrucksenkender Medikation) ▫ aktiver Raucher <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1; HbA1c: Glykohämoglobin; HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Hersteller; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – SAVOR-TIMI 53

Studie	Intervention	Vergleich
SAVOR-TIMI 53	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR > 50 ml/min^a: Saxagliptin 5 mg 1-mal/Tag, oral^b + antidiabetische Begleitbehandlung oder ▪ eGFR ≤ 50 ml/min^c: Saxagliptin 2,5 mg 1-mal/Tag, oral^b + Begleitbehandlung <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutzuckersenkende Medikamente (orale Antidiabetika und / oder Insulin) waren erlaubt^d <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kardiovaskuläre und blutzuckersenkende Medikamente konnten nach regionalen Standards eingesetzt werden. Dosisanpassungen und Änderungen der antidiabetischen Vor- und Begleittherapie waren erlaubt. <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DPP4 Inhibitoren oder GLP-1 Mimetika 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR > 50 ml/min^a: Placebo für Saxagliptin 5 mg 1-mal/Tag, oral^b + antidiabetische Begleitbehandlung oder ▪ eGFR ≤ 50 ml/min^c: Placebo für Saxagliptin 2,5 mg 1-mal/Tag, oral^b + Begleitbehandlung
<p>a: Bei Verschlechterung des eGFR-Wertes (nach 2 aufeinanderfolgenden Messungen) während der Studie auf ≤ 50 ml/min erfolgt eine einmalige Reduzierung der Saxagliptin-Dosis auf 2,5 mg. Danach sind keine weiteren Dosisanpassungen mehr vorgesehen.</p> <p>b: Die Einnahme erfolgt immer ungefähr zur gleichen Tageszeit, direkt vor oder während der Mahlzeit.</p> <p>c: Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</p> <p>d: Mit der Ausnahme von DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Mimetika</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1</p>		

Die Studie SAVOR-TIMI 53 ist eine doppelblinde, multizentrische RCT, in die Patienten ab 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden. Die Patienten mussten zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 6,5 % bis < 12 % aufweisen und eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren haben. Sie konnten therapienaiv oder vorbehandelt sein, wobei jedoch Patienten, die mit einer Inkretin-basierten Therapie wie DPP-4-Inhibitoren und / oder GLP-1-Mimetika vorbehandelt waren, von der Studie ausgeschlossen waren.

Die Studie hatte 2 Behandlungsgruppen. In der Interventionsgruppe wurden die Patienten mit Saxagliptin behandelt, in der Vergleichsgruppe mit Placebo. Zusätzlich zur Studienmedikation wurden die Patienten je nach Bedarf mit einer antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie behandelt, die gemäß regionalen Standards erfolgen sollte. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall. Das erste Eintreten eines dieser Ereignisse wurde als Ereignis für den kombinierten Endpunkt gewertet. Die Studiendauer war ereignisgesteuert; die Studie war zum Nachweis der Nichtunterlegenheit und ggf. Überlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo bezüglich des primären Endpunkts konzipiert. Hierfür wurde vor Studienbeginn eine Mindestfallzahl von 1040 Ereignissen festgelegt. Die Gesamtstudiendauer betrug ca. 3 Jahre. Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiterbeobachtet.

Die Dosis von Saxagliptin war abhängig von der Nierenfunktion. Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von > 50 ml/min zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 5 mg Saxagliptin pro Tag, Patienten mit einer eGFR von ≤ 50 ml/min erhielten 2,5 mg pro Tag. Dies entspricht den Vorgaben in der Fachinformation von Saxagliptin [17]. Sofern sich die Nierenfunktion der Patienten während des Studienverlaufs verschlechterte und die eGFR unter 50 ml/min sank, war eine Dosisreduktion von 5 mg auf 2,5 mg pro Tag möglich. Diese Dosis musste bis zum Studienende verabreicht werden, auch wenn die eGFR der Patienten wieder auf einen Wert über 50 ml/min anstieg.

Die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 konnten mit allen Antidiabetika außer Inkretinmimetika (wie DDP-4-Inhibitoren und GLP-1-Mimetika) vorbehandelt sein, es konnten jedoch auch therapienaive Patienten eingeschlossen werden.

Tabelle 13 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Charakteristika Kategorie	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation
SAVOR-TIMI 53	N ^a = 8280	N ^a = 8212
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (8,5)	65 (8,6)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	33 / 67
Ethnie, n (%)		
Weiß	6241 (75,4)	6166 (75,1)
Schwarz / Afroamerikanisch	278 (3,4)	290 (3,5)
Asiatisch	896 (10,8)	884 (10,8)
Andere ^b	865 (10,4)	872 (10,6)
BMI [kg / m ²], MW (SD)	31,1 (5,5)	31,2 (5,7)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	87,7 (18,7)	88,1 (19,4)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	12,0 (9,0)	11,9 (8,7)
Diabetesdauer [Jahre], n (%)		
< 5	1975 (23,9)	1941 (23,6)
≥ 5 bis < 10	1957 (23,6)	1968 (24,0)
≥ 10 bis < 15	1764 (21,3)	1736 (21,1)
≥ 15 bis < 20	1027 (12,4)	1084 (13,2)
≥ 20	1547 (18,7)	1478 (18,0)
n. b.	10 (0,1)	5 (< 0,1)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%], MW (SD)	8,0 (1,4)	8,0 (1,4)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%], n (%)		
< 6,5	590 (7,1)	673 (8,2)
≥ 6,5 bis < 7	1442 (17,4)	1414 (17,2)
≥ 7 bis < 8	2759 (33,3)	2657 (32,4)
≥ 8 bis < 9	1577 (19,0)	1562 (19,0)
≥ 9	1761 (21,3)	1764 (21,5)
n. b.	151 (1,8)	142 (1,7)
FPG ^c [mg/dl], MW (SD)	155,8 (56,1)	156,7 (57,0)
Nierenfunktion eGFR ^d [ml/min], MW (SD)	72,5 (22,6)	72,7 (22,6)
Nierenfunktion eGFR ^d [ml/min], n(%)		
> 50	6986 (84,4)	6930 (84,4)
≥ 30 bis ≤ 50	1122 (13,6)	1118 (13,6)
< 30	172 (2,1)	164 (2,0)
Kardiovaskuläres Risiko, n (%)		
MRF ^e	1786 (21,6)	1747 (21,3)
CVD ^f	6494 (78,4)	6465 (78,7)
Therapieabbruch, n (%)	1527 (18,4)	1705 (20,8)
Studienabbruch, n (%)	202 (2,4)	214 (2,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn die Abweichung relevant ist</p> <p>b: Eigene Berechnung: Die Gruppe setzt sich zusammen aus Ureinwohnern Hawaiis / Pazifik, Ureinwohnern Amerikas / Alaskas, multiethnisch oder Andere</p> <p>c: Es wurden nur Patienten erfasst, von denen zu Studienbeginn Nüchternplasmaglukosewerte vorlagen: Saxagliptin (N = 7892), Placebo (N = 7805)</p> <p>d: Berechnung mithilfe von MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): $175 \times \text{Standardisiertes Serum-Kreatinin} - 1,154 \times \text{Alter} - 0,203 \times 1,212$ (falls Ethnie schwarz) $\times 0,742$ (falls weiblich)</p> <p>e: Multiple Risikofaktoren, definiert als mindestens einer der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Bluthochdruck oder aktiver Raucher</p> <p>f: Kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als ischämische Herzerkrankung und / oder periphere Gefäßerkrankung und / oder ischämischer Schlaganfall</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: Glykohämoglobin; m: männlich; MRF: Multiple risk factors; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; n. b.: nicht bekannt; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>
--

Die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 waren im Mittel 65 Jahre alt. Etwa 2 Drittel der Studienpopulation waren Männer. 3 Viertel der Patienten in der Studie waren weiß, weitere knapp 11 % stammten aus Asien. Afroamerikaner bzw. Menschen mit dunkler Hautfarbe waren lediglich zu 3 % vertreten. Weitere 10 % der Studienpopulation verteilten sich auf andere Ethnien.

Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt übergewichtig, mit einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von $31 \text{ kg} / \text{m}^2$ und einem mittleren Körpergewicht von 88 kg. Im Mittel waren die Patienten seit 12 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten im Mittel einen HbA1c-Wert von 8,0 % auf. Bei ca. 60 % lag der HbA1c-Wert dabei unter 8,0 %, bei ca. 40 % darüber.

Bei etwa 16 % der Studienteilnehmer lag eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung vor ($\text{eGFR} \leq 50 \text{ ml/min}$); entsprechend hatten ca. 84 % der Patienten keine oder eine milde Nierenfunktionsstörung. Dies ist insbesondere für mit Metformin behandelte Patienten von Bedeutung, da Metformin gemäß Zulassung [12] bei Patienten mit einer eGFR unter $45 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ nicht verabreicht werden darf und bei Patienten mit einer eGFR von 45 bis $59 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ die Maximaldosis 1000 mg pro Tag beträgt. Bei moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung sollte außerdem die tägliche Saxagliptindosis auf 2,5 mg reduziert werden [17]. Aus den Studienunterlagen des pU geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen den Zulassungen mit Saxagliptin oder Metformin behandelt wurden.

Etwa 78 % der Patienten litten zu Studienbeginn bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung, die übrigen 22 % waren mindestens einem der Risikofaktoren hierfür ausgesetzt.

Etwa ein Fünftel der Studienpopulation brach die Behandlung vorzeitig ab; der Anteil der Patienten, die die Therapie vorzeitig beendet haben lag in der Saxagliptin-Gruppe mit 18,4 % gegenüber der Placebo-Gruppe mit 20,8 % leicht niedriger. Der Anteil an Studienabbrechern war mit ca. 2,5 % in beiden Behandlungsgruppen insgesamt niedrig.

Tabelle 14 und Tabelle 15 zeigen die antidiabetische und kardiovaskuläre Medikation der Patienten zu Studienbeginn.

Tabelle 14: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53

Studie	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)
SAVOR-TIMI 53	N = 8280	N = 8212
Jegliche antidiabetische Therapie ^a	7910 (95,5)	7793 (94,9)
Insulin	3423 (41,3)	3364 (41,0)
Metformin	5765 (69,6)	5658 (68,9)
Sulfonylharnstoff	3327 (40,2)	3259 (39,7)
Thiazolidindion	510 (6,2)	460 (5,6)
Glinide	160 (1,9)	171 (2,1)
DPP-4-Inhibitoren	16 (0,2)	16 (0,2)
GLP-1-Mimetika	4 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Andere ^b	7 (< 0,1)	6 (< 0,1)
a: Es konnten mehrere antidiabetische Therapien in Kombination verabreicht werden. b: gallensäurebindende Medikamente, Pramlintide, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren etc.. DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 15: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53

Studie	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)
SAVOR-TIMI 53	N = 8280	N = 8212
Jegliche kardiovaskuläre Therapie ^a	8142 (98,3)	8072 (98,3)
ASS	6249 (75,5)	6155 (75,0)
Statin	6482 (78,3)	6435 (78,4)
ACE Inhibitor	4435 (53,6)	4505 (54,9)
ARB	2332 (28,2)	2263 (27,6)
ACE Inhibitor oder ARB	6478 (78,2)	6517 (79,4)
Betablocker	5101 (61,6)	5061 (61,6)
Thrombozytenaggregationshemmer (außer ASS)	1986 (24,0)	1960 (23,9)
Andere ^b	6108 (73,8)	6051 (73,7)

a: Es konnten mehrere kardiovaskuläre Therapien in Kombination verabreicht werden.
b: Aldosteron-Antagonisten, Alphablocker, Antiarrhythmika, Kalziumantagonisten, direkte Renin-Inhibitoren, Diuretika, Ezetimib, Fibrate, Nicotinsäure, Niacin, Nitrate, Orale Antikoagulanzen, weitere Anti-Angina-pectoris-Wirkstoffe und weitere Antihypertensiva
ACE: Angiotensin-Konversions-Enzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ASS: Acetylsalicylsäure; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten

In der Studie SAVOR-TIMI 53 waren 95 % der Patienten mit Antidiabetika vorbehandelt. Die häufigsten antidiabetischen Medikationen waren Metformin (69 %), Insulin (41 %) und Sulfonylharnstoffe (40 %). Weitere Antidiabetika wurden jeweils von weniger als 10 % der Patienten eingenommen. Der pU hat Patienten, die mit DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Mimetika vorbehandelt waren, von der Studie ausgeschlossen; diese sind mit nicht mehr als 0,2 % in der Studie vertreten.

Das Spektrum der von den Patienten eingenommenen kardiovaskulären Arzneimittel war breit und die Medikation der Studienteilnehmer heterogen, wobei sich aber keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Insgesamt wurden solche Arzneimittel zu Studienbeginn von 98 % der Patienten eingenommen. Die häufigsten Wirkstoffe waren Acetylsalicylsäure (75 %) und Statine (78 %); 79 % der Patienten nahmen außerdem entweder ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker ein. Betablocker erhielten 62 % der Studienteilnehmer. Die Einnahme von antithrombotischen Medikamenten ist für ein Viertel der Patienten dokumentiert.

Dauer der Studienteilnahme der Patienten

Abbildung 1 zeigt die Dauer der Studienteilnahme der Patienten getrennt nach Region (Europa und andere Regionen).

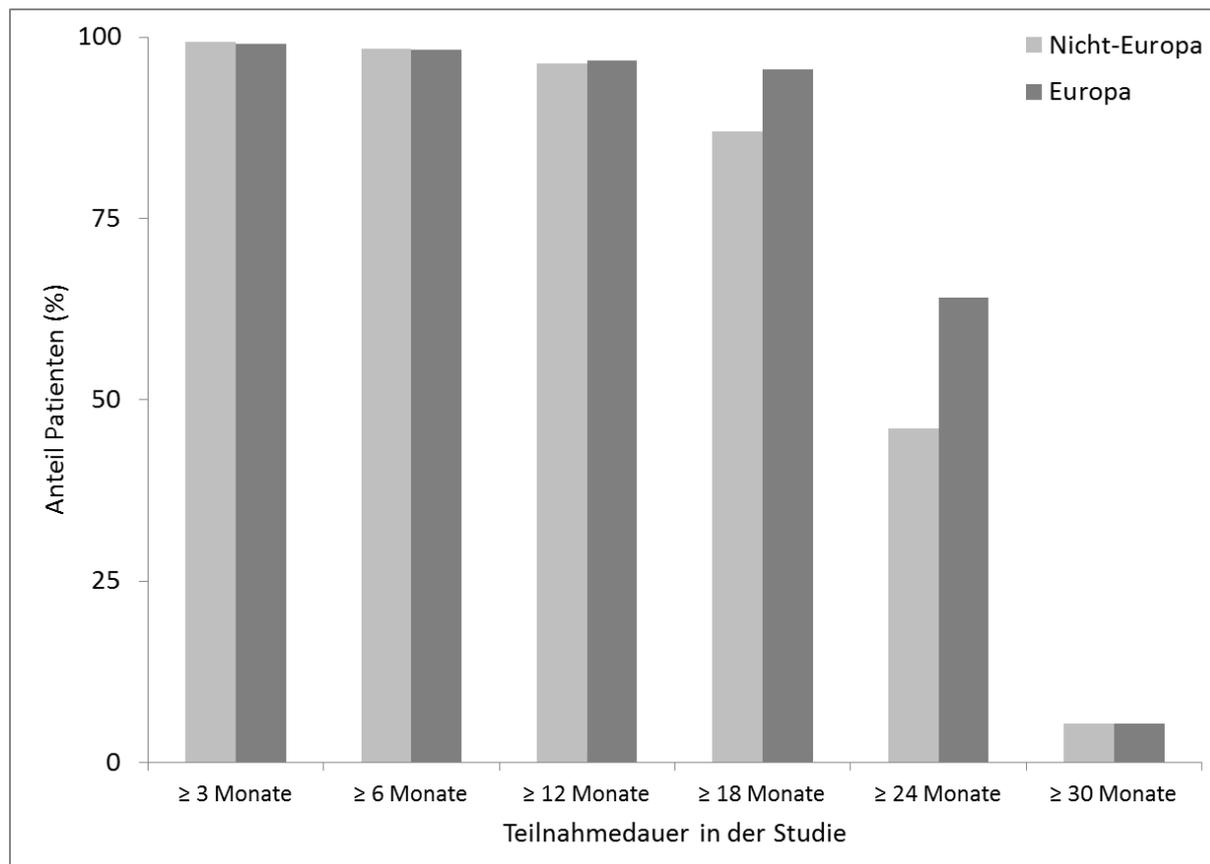


Abbildung 1: Dauer der Studienteilnahme in der Studie SAVOR-TIMI 53

Für die Studie SAVOR-TIMI 53 war ursprünglich eine Dauer von 5 Jahren vorgesehen. Die Studiendauer hing jedoch von der Ereignisrate des primären Endpunkts ab. Bereits mit dem ersten Amendment zum Studienprotokoll vom 17.03.2011 wurde die voraussichtliche Studiendauer auf 4 bis 5 Jahre korrigiert, wobei die Rekrutierungsphase 1 bis 2 Jahre und die Follow-up-Phase 3 Jahre dauern sollten.

Nahezu alle Studienteilnehmer wurden mindestens 1 Jahr beobachtet. Hierbei zeigen sich zunächst keine Unterschiede zwischen den Patienten in Europa und anderen Regionen. Nach 2 Jahren nahmen noch ca. 64 % der europäischen Patienten, und etwa 46 % der Patienten in Zentren außerhalb Europas teil. Nach 2,5 Jahren war die Zahl der Patienten, die in der Studie verblieben waren, in beiden Regionen auf etwa 5 % gesunken.

Die Gründe für die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in Europa und den außereuropäischen Studienzentren sind unbekannt.

Blutzucker- und Blutdruckwerte der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53

Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapieplanung bei Diabetes mellitus Typ 2 [30] soll (unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele) zur Prävention von Folgeerkrankungen ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % angestrebt werden. Eine

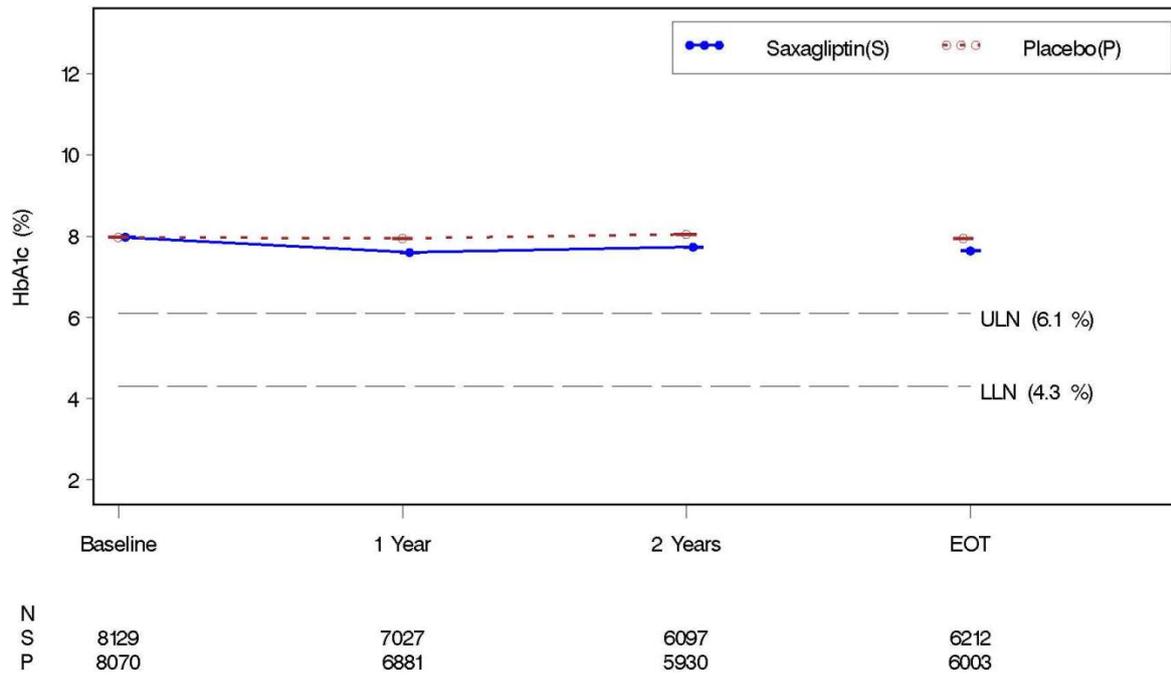
Absenkung auf unter 6,5 % sollte nur erfolgen, wenn diese durch eine alleinige Änderung des Lebensstils oder durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.

Der Blutdruck bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte laut der Nationalen Versorgungsleitlinie auf einen Wert von unter 140 / 80 mmHG gesenkt werden (Orientierungsgröße). In der Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [33] ist als Grenze ein Wert von unter 140 / 90 mmHG genannt.

In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen. Die Begleitbehandlung konnte im Studienverlauf jederzeit adjustiert werden. Während der randomisierten Behandlungsphase sollten außerdem Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Um zu beurteilen, ob die Vorgaben des Studienprotokolls zur Anpassung der antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie umgesetzt wurden, werden im Folgenden die Angaben zur Eskalation dieser Begleittherapien betrachtet.

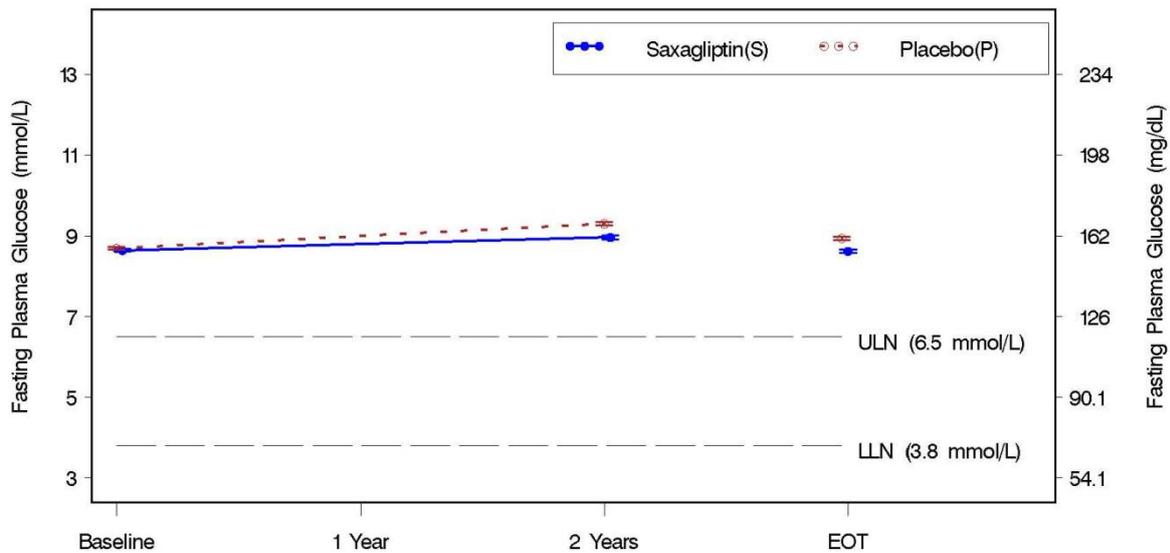
Anpassung der antidiabetischen Begleittherapie

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die Werte für HbA1c und Nüchternplasmaglukose im Studienverlauf.



EOT: Behandlungsende

Abbildung 2: HbA1c-Werte in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation vs. Placebo + antidiabetische Begleitmedikation), zu den Zeitpunkten Studienbeginn, 1 Jahr und 2 Jahre nach Studienbeginn sowie zu Behandlungsende



N	S	P
7892	7805	
5995	5828	
6002	5782	

EOT: Behandlungsende; LLN: untere Grenze des Normalbereichs; ULN: obere Grenze des Normalbereichs

Abbildung 3: Nüchternplasmaglukose-Werte in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation vs. Placebo + antidiabetische Begleitmedikation), zu den Zeitpunkten Studienbeginn, 1 Jahr und 2 Jahre nach Studienbeginn sowie zu Behandlungsende

Die HbA1c-Werte sollten im Rahmen der Studie SAVOR-TIMI 53 einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer nur ca. 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Zeitpunkt des Studienbeginns, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Gleiches gilt für die Erfassung der Nüchternplasmaglukose-Werte im Rahmen der Studie.

Für die Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn im Mittel bei 8,0 % (SD: 1,4 %). Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert von 8,0 % und darüber lag dabei bei ca. 40 % (siehe Tabelle 13). Dies deutet für einen Großteil der Patienten auf einen Eskalationsbedarf hin. Die Daten zur antidiabetischen Medikation im Studienverlauf zeigen jedoch, dass nur eingeschränkt eine Therapieeskalation stattgefunden hat.

So wurden zu Studienbeginn 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin.

Dennoch erhielten lediglich 6,3 % der Patienten der Placebogruppe eine neue längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulin-Dosiserhöhung um mindestens 25 %. (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Neue Insulintherapien und Insulindosisänderungen nach Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53

Studie	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)
SAVOR-TIMI 53	N = 8280	N = 8212
Neue Insulintherapie für mindestens 3 Monate	328 (4,0)	514 (6,3)
Erhöhung der Insulindosis um ≥ 25 % für mindestens 3 Monate	383 (4,6)	508 (6,2)
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten		

In welchem Umfang Notfallmedikationen unter diesen zusätzlichen Therapien waren, geht aus dem Dossier des pU nicht hervor. Auch fehlen Angaben dazu, wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben.

In Tabelle 17 sind alle zusätzlichen antidiabetischen Begleitmedikationen aufgelistet, die die Patienten im Verlauf der Studie SAVOR-TIMI 53 erhielten.

Tabelle 17: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn – SAVOR-TIMI 53

Studie	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation Anzahl der Patienten n (%)
SAVOR-TIMI 53	N = 8280	N = 8212
ATC Klassifikationssystem ^a		
Jegliche antidiabetische Therapie ^b	2028 (24,5)	2572 (31,3)
Sulfonylharnstoff	575 (6,9)	698 (8,5)
Biguanide	409 (4,9)	554 (6,7)
Insulin und Analoga zur Injektion, langwirksam	380 (4,6)	558 (6,8)
Insulin und Analoga zur Injektion, schnellwirksam	422 (5,1)	503 (6,1)
Insulin und Analoga zur Injektion, schnellwirksam / intermediär- wirksam	275 (3,3)	354 (4,3)
Insulin und Analoga zur Injektion, intermediär wirksam	186 (2,2)	256 (3,1)
Insulin und Analoga	54 (0,7)	65 (0,8)
DPP-4-Inhibitoren	151 (1,8)	171 (2,1)
Thiazolidindion	98 (1,2)	129 (1,6)
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	71 (0,9)	98 (1,2)
Kombinationen aus oralen blutzuckersenkenden Medikamenten ^c	10 (0,1)	13 (0,2)
Weitere blutzuckersenkende Medikamente, außer Insulin ^d	155 (1,9)	194 (2,4)
<p>a: WHO Drug Dictionary (Version 12.1); die ATC Klassifikation wurde verwendet um die Behandlung mit den unterschiedlichen Therapien zu kodieren. b: Es konnten mehrere antidiabetische Therapien in Kombination verabreicht werden. c: Sulfonylharnstoffe / Biguanide, DPP-4-Inhibitoren / Metformin, Metformin/ Pioglitazon/ (Glimepirid) d: GLP-1-Mimetika, Saxagliptin, Vildagliptin, Meglitinide, Dapagliflozin etc.. In der Placebogruppe wurden 2 Patienten mit einer nicht weiter spezifizierten blutzuckersenkenden Medikation behandelt. ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Zum Behandlungsende lagen die HbA1c-Werte in beiden Behandlungsgruppen nur knapp unter 8 % und waren somit nur tendenziell niedriger als zu Studienbeginn. Auch die Nüchternplasmaglukosewerte zeigen, dass im Mittel keine Verbesserung der Situation eintrat. Vielmehr stiegen diese in beiden Behandlungsgruppen zum Ende der Studie leicht an.

Insgesamt zeigen diese Daten, dass in der Studie trotz bestehendem Eskalationsbedarf für einen relevanten Anteil der Studienpopulation keine ausreichende Therapieoptimierung gewährleistet war.

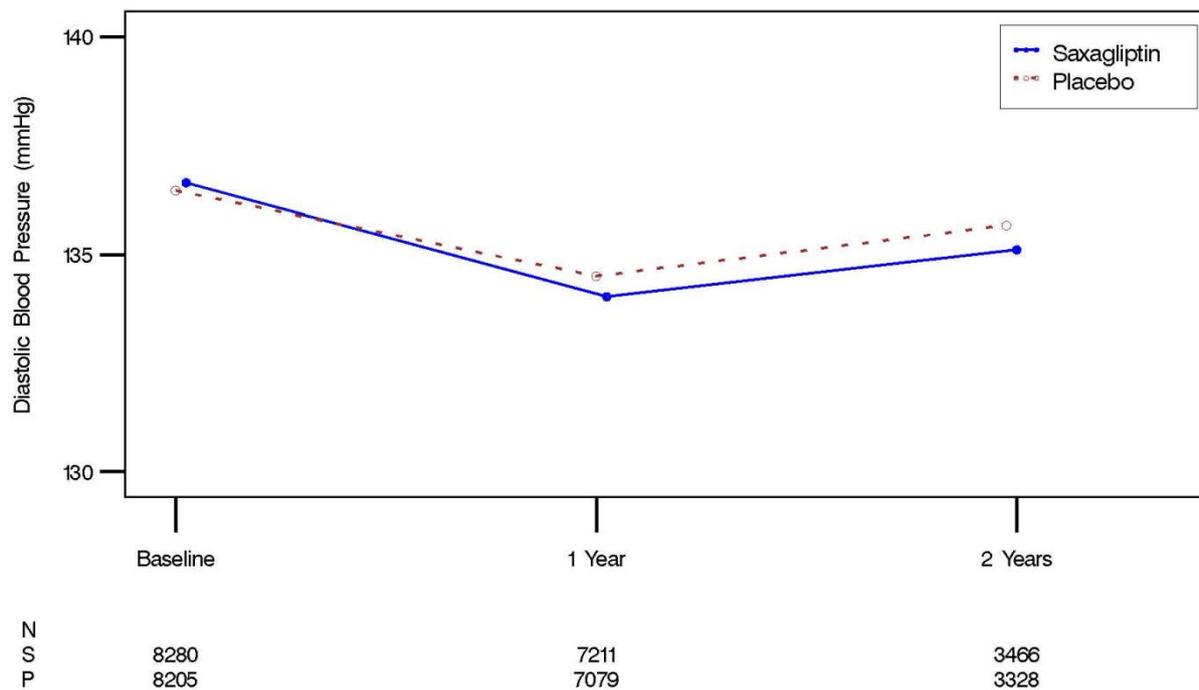
Die nur in geringem Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen könnten auf der anderen Seite auch darauf hindeuten, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten kein Eskalationsbedarf bestand, weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf. Für diese Patienten wäre die Therapie mit Saxagliptin jedoch nicht zugelassen [17]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass bei einem Großteil der Patienten der Studie SAVOR-TIMI 53 die blutzuckersenkende Behandlung inadäquat war (entweder nicht ausreichend optimiert oder keine zulassungsgemäße Anwendung).

Anpassung der kardiovaskulären Begleittherapie

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden nur Patienten mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschlossen.

Aus den vorliegenden Studienunterlagen ist nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung der kardiovaskulären Therapie der Patienten im Studienverlauf erfolgte. Zwar liegen Angaben zur kardiovaskulären Begleitmedikation in der Studie vor, es ist jedoch unklar, ob sich diese Daten auf solche Therapien beziehen, die im Studienverlauf zusätzlich gegeben wurden, oder ob sich die Daten auch auf die kardiovaskulären Therapien beziehen, die schon vor Randomisierung gegeben wurden. Die Verläufe des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Studie zeigen jedoch, dass die Blutdruck-Werte der Patienten zu jedem Studienzeitpunkt im Mittel deutlich unter 140 / 90 mmHG (systolisch / diastolisch) lagen.

Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen die Verläufe von systolischem und diastolischem Blutdruck im Verlauf der Studie. Abbildung 6 zeigt den geschätzten Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn, nach 1 Jahr Behandlungsdauer und zum Behandlungsende einen systolischen Blutdruck von über 140 mmHg aufwiesen.



Anmerkung: Die y-Achse dieser Abbildung aus dem Studienbericht der SAVOR-TIMI-53-Studie ist fälschlich als diastolischer Blutdruck bezeichnet; aus den weiteren Angaben im Studienbericht geht aber hervor, dass es sich um den systolischen Blutdruck handelt.

Abbildung 4: Systolischer Blutdruck im Verlauf der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

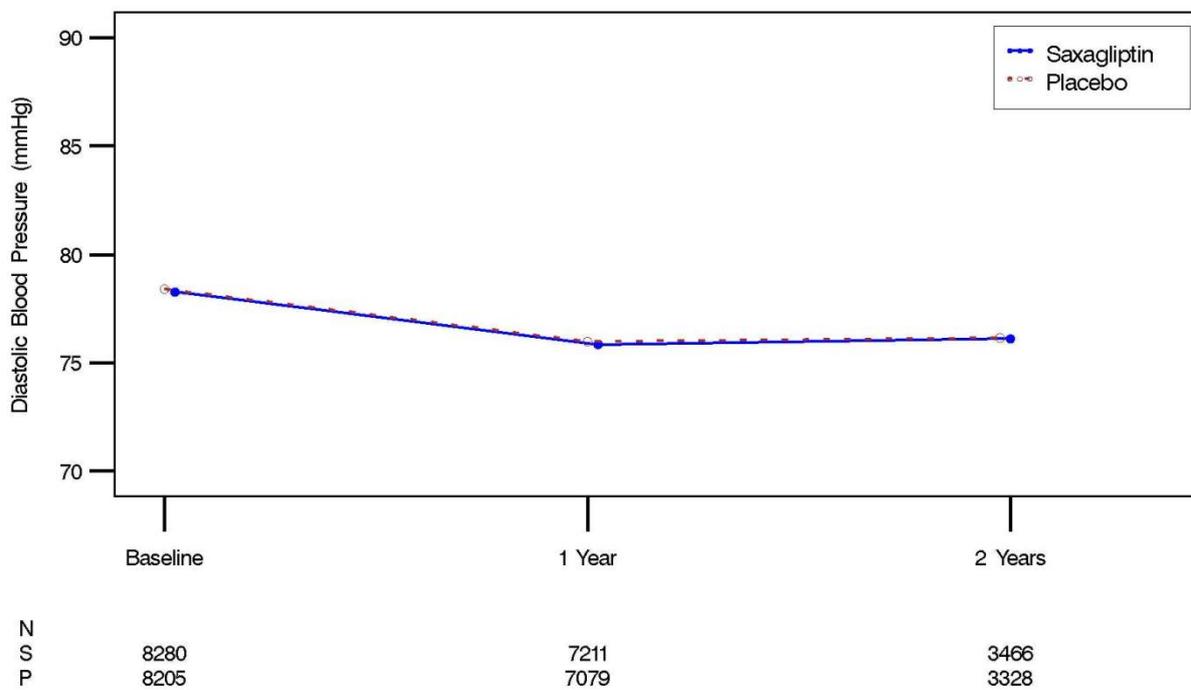
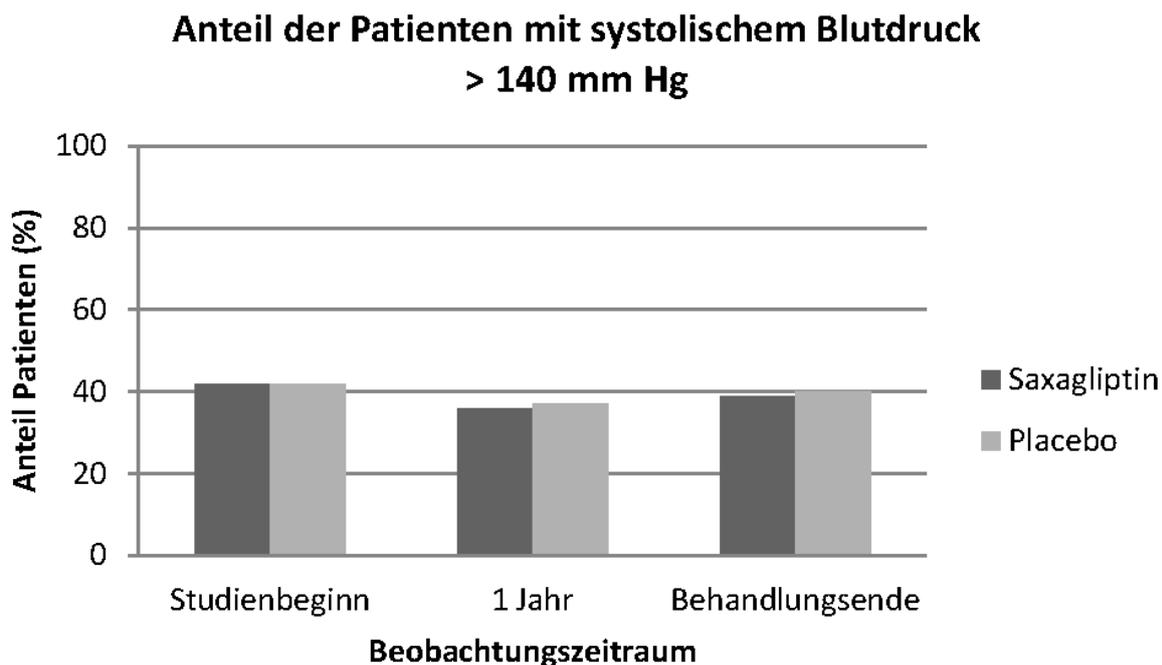


Abbildung 5: Diastolischer Blutdruck im Verlauf der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)



Anteile der Patienten: Eigene Berechnung nach der Methode von Suissa (1991) [34]

Abbildung 6: Geschätzter Anteil der Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg zu Studienbeginn, nach 1 Jahr und zum Behandlungsende

Es wird deutlich, dass etwa 40 % aller Patienten zu Studienbeginn bereits einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg aufwiesen und damit außerhalb des empfohlenen Blutdruck-Zielkorridor entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie der BÄK lagen. Diese Situation verbessert sich auch nicht wesentlich im weiteren Studienverlauf (siehe Abbildung). Für einen relevanten Anteil der Patienten bestand also zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf die Notwendigkeit einer Einleitung bzw. Eskalation einer antihypertensiven Therapie.

Konkrete Auswertungen dazu, ob bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte, einschließlich einer Analyse dazu, wann dies im Studienverlauf jeweils geschah, finden sich in den Studienunterlagen nicht.

Diese Analysen weisen wie bereits für die antidiabetische Standardtherapie beschrieben darauf hin, dass regionale Versorgungsstandards hier eine nicht unerhebliche Rolle spielen können und die Daten der Gesamtpopulation nicht ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

A.2 – Ergebnisse

Endpunkte, Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Tabelle 18 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie SAVOR-TIMI 53.

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – SAVOR-TIMI 53

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SAVOR-TIMI 53	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die Studie als niedrig einzustufen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 19 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in der Studie SAVOR-TIMI 53 Daten zur Verfügung standen. Tabelle 20 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 19: Matrix der Endpunkte – SAVOR-TIMI 53

Studie	Endpunkte																			
	Gesamtmortalität	Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	Kardiovaskulärer Tod	Nicht-tödlicher MI	Alle MI	Nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	Alle Schlaganfälle (ischämisch)	Alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)	Transitorische ischämische Attacke (TIA)	Andere zerebrovaskuläre Ereignisse ^a	Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	Folgekomplikationen ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien	Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien	Pankreatitis ^d	Schwerwiegende Infektionen ^e
SAVOR-TIMI 53	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: epidurale Hämorrhagie, subdurale Hämorrhagie und andere</p> <p>b: Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie, andere lokale Behandlung von Retinopathien, Amputation, Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und / oder Serum-Kreatinin Wert > 6,0 mg/dl (530 µmol/l), Verdopplung der Serum-Kreatinin Werte</p> <p>c: keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>d: zusammengesetzt aus den folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ereignisse nach prädefinierter MedDRA PT Liste: „Cullen-Phaenomen“, „hereditäre / ischämische / ödematöse Pankreatitis“, „Pankreas,-Abszess, -Blutung, -Nekrose, -Phlegmone, -Pseudozyste“, „Drainage einer Pankreaspseudozyste“, „Pankreatitis“, „Pankreatitis akut / chronisch / hämorrhagisch / nekrotisierend / Rezidiv“, „pankreatorenales Syndrom“ und / oder ▫ dokumentiert auf dem CRF als Pankreatitis Ereignis <p>e: Bezeichnung durch den pU als „severe infections“. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse zu schwerwiegenden Infektionen (kodiert nach MedDRA): „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“, „Pneumonie (PT, SUE)“, „Sepsis (PT, SUE)“</p> <p>CRF: Case Report Form; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MI: Myokardinfarkt; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																				

Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – SAVOR-TIMI 53

Studie	Endpunkte																					
	Studienebene	Gesamtmortalität	Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	Kardiovaskulärer Tod	Nicht-tödlicher MI	Alle MI	Nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	Alle Schlaganfälle (ischämisch)	Alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)	Transitorische ischämische Attacke (TIA)	Andere zerebrovaskuläre Ereignisse ^a	Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	Folgekomplikationen ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien	Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien	Pankreatitis	Schwerwiegende Infektionen	
SAVOR-TIMI 53	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	H ^c	- ^d	N	N	N	N	N	N	N

a: epidurale Hämorrhagie, subdurale Hämorrhagie und andere
b: Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie, andere lokale Behandlung von Retinopathien, Amputation, Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und / oder Serum-Kreatinin Wert > 6,0 mg/dl (530 µmol/l), Verdopplung der Serum-Kreatinin Werte
c: relevanter Anteil (16,9 %) an Patienten bei Behandlungsende nicht berücksichtigt, unklar mit welcher Methode und auf Basis welcher Patienten die Berechnung des Effektschätzers erfolgte
d: keine verwertbaren Daten vorhanden
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; MI: Myokardinfarkt; N; niedrig; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Studie SAVOR-TIMI 53 wurde das Verzerrungspotenzial für die meisten Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Endpunkte alle Schlaganfälle (ischämisch), alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt), alle Myokardinfarkte, TIA und andere zerebrovaskuläre Ereignisse hat der pU in seinem Dossier nicht betrachtet und daher das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte nicht bewertet.

Das Verzerrungspotenzial wurde nur für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life –5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens, als hoch eingeschätzt. Der Grund hierfür ist, dass ein relevanter Anteil (16,9 %) der Patienten in den Auswertungen zu Behandlungsende nicht berücksichtigt wurden. Es ist unklar, mit welcher Methode und auf Basis welcher Patienten die Berechnung des Effektschätzers erfolgte. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft. Alle anderen verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte wurden als potenziell niedrig verzerrt angesehen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Trotz des überwiegend niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene können aus den Ergebnissen der Studie SAVOR-TIMI 53 keine Aussagen zu positiven und negativen Effekten von Saxagliptin getroffen werden. Die Aussagesicherheit der Studie ist hierfür nicht ausreichend, da im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patienten die Versorgung mit blutzuckersenkender Medikation inadäquat war. Außerdem ist unklar, ob eine ausreichende Eskalation antihypertensiver Therapien bei Patienten mit Bluthochdruck stattfand.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 21 bis Tabelle 23 fassen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 21: Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität – SAVOR-TIMI 53

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation		Saxagliptin vs. Placebo (+ antidiabetische Begleitmedikation) HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
SAVOR-TIMI 53					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^c	8280	420 (5,1)	8212	378 (4,6)	1,11 [0,96; 1,27]; 0,154
Morbidität					
kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch) ^d	8280	613 (7,4)	8212	609 (7,4)	1,00 [0,89; 1,12]; 0,986
kardiovaskulärer Tod ^e	8280	269 (3,2)	8212	260 (3,2)	1,03 [0,87; 1,22]; 0,718
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^f	8280	240 (2,9)	8212	260 (3,2)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,336
nicht tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	8280	143 (1,7)	8212	123 (1,5)	1,15 [0,91; 1,47]; 0,240
alle Myokardinfarkte	8280	265 (3,2)	8212	278 (3,4)	0,95 [0,80; 1,12]; 0,528
alle Schlaganfälle (ischämisch) ^g	8280	157 (1,9)	8212	141 (1,7)	1,11 [0,88; 1,39]; 0,379
alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)	8280	172 (2,1)	8212	162 (2,0)	RR: 1,05[0,85;1,30] ^h ; 0,675 ^{h,i}
TIA	8280	52 (0,6)	8212	58 (0,7)	RR: 0,89 [0,61;1,29] ^h ; 0,565 ^{h,i}
andere zerebrovaskuläre Ereignisse (epidurale Hämorrhagie, subdurale Hämorrhagie, andere) ^j	8280	5 (< 0,1)	8212	8 (< 0,1)	RR: 0,62 [0,20; 1,89] ^h ; 0,530 ^{h,i}
stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	8280	289 (3,5)	8212	228 (2,8)	1,27 [1,07; 1,51]; 0,007
Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie	8280	32 (0,4)	8212	21 (0,3)	1,52 [0,88; 2,68]; 0,130

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität – SAVOR-TIMI 53 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation		Saxagliptin vs. Placebo (+ antidiabetische Begleitmedikation) HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
andere lokale Behandlung von Retinopathien	8280	14 (0,2)	8212	11 (0,1)	1,26 [0,57; 2,83]; > 0,05 (0,568) ^h
Amputationen	8280	81 (1,0)	8212	66 (0,8)	1,22 [0,89; 1,70]; 0,221
Beginn einer chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation und / oder Feststellung einer Serumkreatinin- Konzentration von > 6,0 mg/dl	8280	51 (0,6)	8212	55 (0,7)	0,90 [0,61; 1,32]; 0,590
Verdopplung der Serumkreatinin- Konzentration	8280	153 (1,8)	8212	147 (1,8)	1,04 [0,83; 1,30]; > 0,05 (0,733) ^h

a: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.
b: Likelihood ratio test
c: Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 424 vs. 383 Ereignisse berichtet
d: Eintreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall
e: Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 273 vs. 262 Ereignisse berichtet
f: Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 238 vs. 258 Ereignisse berichtet
g: Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 139 vs. 132 Ereignisse berichtet
h: eigene Berechnung
i: unbedingter exakter Test [35]
j: für epidurale Hämorrhagien und „andere“ werden jeweils 0 Ereignisse berichtet
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 22: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – SAVOR-TIMI 53

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation			Placebo + antidiabetische Begleitmedikation			Saxagliptin vs. Placebo (+ antidiabetische Begleitmedikation) MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW ^b (SE)	
SAVOR-TIMI 53							
Morbidität							
Gesundheitszustand	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f						
EQ-5D (VAS) ^d	6843	70,6 (18,48)	2,20 ^{c, d} (0,29 ^{c, d})	6715	70,3 (20,68)	2,60 ^{c, d} (0,32 ^{c, d})	-0,40 [-1,25; 0,45] ^{d, e} ; 0,356 ^h
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f						
Ergänzende Endpunkte							
HbA1c [%] (ergänzende Darstellung)	6127	8,0 (1,42)	-0,33 (0,027)	5919	8,0 (1,42)	-0,03 (0,027)	-0,31 [-0,35; -0,26] ^b ; < 0,001
Körpergewicht [kg] (ergänzende Darstellung)	6426	87,7 (18,69)	-0,2 (5,35) ^g	6247	88,1 (19,37)	-0,2 (5,40) ^g	0,00 [-0,19; 0,19] ^h ; 0,999 ^h
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, Repeated-Measures-Auswertung der ITT-Population c: Ergebnisse aus Modul 4; im Studienbericht abweichende Angaben; keine Information zu Berechnung oder Ersetzungsverfahren, daher ist unklar, auf welchen Patienten die Angaben in Modul 4 beruhen d: lt. pU lokale Berechnung e: nicht adjustiert f: Es wurde kein patientenrelevantes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt g: Standardabweichung (SD) h: eigene Berechnung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 23: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – SAVOR-TIMI 53

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation		Saxagliptin vs. Placebo (+ antidiabetische Begleitmedikation) RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
SAVOR-TIMI 53					
Nebenwirkungen					
UE ^b (ergänzend dargestellt)	8280	6100 (73,7)	8212	6046 (73,6)	-
SUE ^b	8280	2148 (25,9)	8212	2095 (25,5)	1,02 [0,97; 1,07]; 0,544
Abbruch wegen UE ^b	8280	406 (4,9)	8212	410 (5,0)	0,98 [0,86; 1,12]; 0,848
symptomatische Hypoglykämien ^c	8280	703 (8,5)	8212	578 (7,0)	1,21 [1,09; 1,34]; < 0,001
schwere Hypoglykämien	8280	k. A.	8212	k. A.	k. A.
Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien	8280	53 (0,6)	8212	43 (0,5)	HR: 1,22 [0,82; 1,83] ^d ; 0,327 ^e
Pankreatitis ^f	8280	24 (0,3)	8212	21 (0,3)	1,13 [0,63; 2,03] ^e ; 0,750
<p>a: eigene Berechnungen, unbedingter exakter Test [35] b: einschließlich Hypoglykämien c: laut Angaben des pU in Modul 5 liegt bei diesen Ereignissen sowohl ein Glukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vor d: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell. Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood. e: eigene Berechnungen f: adjudizierte Ereignisse HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied in der Studie SAVOR-TIMI 53

Morbidität

Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Placebogruppe. Patienten, die Saxagliptin erhalten hatten, wurden häufiger wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt.

Nebenwirkungen

Symptomatische Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien konnten über den gesamten Verlauf der Studie gemeldet werden. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind auch ohne Vorliegen engmaschiger HbA1c- und Plasmaglukose-Messungen interpretierbar, da in den Studienarmen keine unterschiedlichen Therapiestrategien zur Erreichung eines vordefinierten Therapieziels verfolgt wurden.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo. Bei Patienten in der Saxagliptin-Gruppe traten symptomatische Hypoglykämien häufiger auf.

Patientenrelevante Endpunkte ohne statistisch signifikanten Unterschied in der Studie SAVOR-TIMI 53

Für die weiteren in der Studie SAVOR-TIMI 53 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Dazu ist anzumerken, dass die Studie SAVOR-TIMI 53 von der Fallzahl und dem Design sowohl für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo als auch für den Nachweis der Überlegenheit bezüglich des folgenden Endpunkts ausgelegt war: kombinierter Endpunkt mit den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch). Die Nichtunterlegenheitsschwelle lag bei einer Hazard-Ratio von 1,3. Damit wurde die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo für diesen Endpunkt gezeigt. Im Falle der Nichtunterlegenheit sollte die Überlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo getestet werden. Da kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt vorliegt, wurde die Überlegenheit von Saxagliptin jedoch nicht gezeigt.

Anmerkungen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten

Mortalität

Im Studienbericht zur Studie SAVOR-TIMI 53 besteht eine Inkonsistenz zur Anzahl der Todesfälle. Hier liegen verschiedene Auswertungen vor: Zum einen die Auswertung zum Endpunkt Gesamtmortalität, die sich auch in Modul 4 A bis 4 D des Dossiers findet. Hier wurden in der Saxagliptin-Gruppe 420 und in der Placebogruppe 378 Todesfälle verzeichnet. Zum anderen gibt es eine Auswertung zu allen Todesfällen anhand der tödlichen UE, die 424 Todesfälle in der Saxagliptin-Gruppe und 383 Todesfälle in der Placebogruppe erfasst. Zudem liegt eine Zusammenfassung adjudizierter Todesfälle kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Ursache vor, in der ebenfalls 424 bzw. 383 Todesfälle genannt werden. Dies sind insgesamt 9 Todesfälle mehr als in Modul 4 A bis 4 D des Dossiers und in der Auswertung zum Endpunkt Gesamtmortalität im Studienbericht genannt werden. Auch unter

Betrachtung dieser Angaben ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,209$).

Der Auswertung zu adjudizierten kardiovaskulären Todesfällen zufolge verstarben in der Saxagliptin-Gruppe 273 Patienten und in der Placebo-Gruppe 262 Patienten aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Dies sind insgesamt 6 Patienten mehr als in der Auswertung zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod, wie sie auch in Modul 4 A bis 4 D des Dossiers dargestellt ist. Dieser zufolge starben 269 Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 260 Patienten in der Placebo-Gruppe an kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Ursachen für diese Inkonsistenz gehen aus den Unterlagen des pU nicht zweifelsfrei hervor. Möglicherweise liegen den Auswertungen unterschiedliche Beobachtungszeiträume zugrunde.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU schließt den Fragebogen EQ-5D zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Die Nutzwerte des EQ-5D wurden laut Angaben des pU anhand der Referenzwerte für das Vereinigte Königreich generiert. Aus dem Studienprotokoll der Studie SAVOR-TIMI 53 geht außerdem hervor, dass es sich dabei um Werte aus der Allgemeinbevölkerung handelte. Daher liegen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor. Auch der pU stellt die Gesundheitszustände des EQ-5D nur deskriptiv dar.

Nebenwirkungen

Wie das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einer Risikoinformation von Juni 2015 [36] mitteilte, wurde im Rahmen der SAVOR-TIMI-53-Studie eine statistische Auffälligkeit im Hinblick auf die Anzahl an Todesfällen unter der Behandlung mit Saxagliptin verglichen mit der Komparatorgruppe im Zeitraum bis 7 Tage nach Medikationsende beobachtet. Der Mitteilung des BfArM liegen Sensitivitätsanalysen der Food and Drug Administration (FDA) zum Gesamtüberleben in der SAVOR-TIMI-53-Studie zugrunde [37]. Nach Angaben der FDA waren Infektionen die häufigste nicht-kardiovaskuläre Todesursache. Daher hat die FDA für alle verstorbenen Patienten untersucht, wie viele Patienten in den beiden Behandlungsarmen innerhalb von 30 Tagen vor dem Tod eine schwerwiegende Infektion erlitten. Dabei sind Lungenentzündungen und Blutvergiftungen (Sepsis) am häufigsten aufgetreten.

Die Sensitivitätsanalysen der FDA sind allerdings potenziell hoch verzerrt. In diese Auswertung gingen nur diejenigen Todesfälle ein, die während der Behandlung mit Saxagliptin oder Placebo (plus 7 Tage nach Behandlungsende) aufgetreten sind, und nicht die Todesfälle während des gesamten Beobachtungszeitraums. Damit liegt unter Umständen eine informative Zensurierung der Ergebnisse vor, da der Abbruch der Behandlung von der Behandlung selbst potenziell abhängig war. Die Angabe aus dem Bericht der FDA, dass über

ein Drittel aller Todesfälle nicht unter Behandlung mit der Studienmedikation eintrat, unterstützt die Vermutung eines hohen Verzerrungspotenzials der FDA-Auswertung.

Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien

Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien wird als geeignete Operationalisierung schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien angesehen. Der pU nennt hierfür außerdem den Endpunkt schwere Hypoglykämien. Gemäß der Operationalisierung des pU hatten Patienten eine schwere Hypoglykämie, wenn sie eine symptomatische Hypoglykämie hatten, bei der sie externe Hilfe benötigten und einen Blutzuckerwert von < 50 mg/dl hatten. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien ist hier spezifischer und daher als geeignetere Operationalisierung anzusehen. Gemäß dieser Operationalisierung traten in der Studie SAVOR-TIMI 53 bei 178 (2,1 %) vs. 144 (1,8 %) Patienten schwere Hypoglykämien auf (RR: 1,23; 95 %-KI: [0,99; 1,52]). Jedoch werden mit dieser Operationalisierung nicht alle in der Studie aufgetretenen schweren Hypoglykämien erfasst, da Patienten mit schweren Hypoglykämien, aber ohne stationäre Aufnahme (z. B. mit ambulanter Glukoseinfusion) nicht in die Auswertung eingehen. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU keine geeignete Auswertung zur Erfassung aller schweren Hypoglykämien vorlegt.

Subgruppenauswertungen zu Region und ethnischer Herkunft

Die Studie SAVOR-TIMI 53 wurde an 790 Zentren in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Australien und Südafrika durchgeführt. Jeweils etwa 30 % der Studienteilnehmer wurden in Europa und Nordamerika behandelt. Vorgabe für die Behandlung der Teilnehmer war, dass sie zusätzlich zu Saxagliptin oder Placebo mit antidiabetischen und kardiovaskulären Therapien gemäß regionaler Standards behandelt wurden. Aufgrund der großen Zahl an Zentren und Ländern, die an der Studie beteiligt waren, ist nicht auszuschließen, dass die Patienten nach unterschiedlichen Standards versorgt wurden, die nicht zwingend auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sein müssen. Es ist zu erwarten, dass sich potenzielle unterschiedliche Versorgungsstandards insbesondere in Unterschieden in der antihyperglykämischen und antihypertensiven Behandlung zeigen. In dem Dossier des pU liegen hierzu Subgruppenanalysen nach Region und Ethnie für den Verlauf des HbA1c-Werts zu den 3 Zeitpunkten 1 Jahr und 2 Jahre nach Studienbeginn sowie zum Behandlungsende vor. Entsprechende Analysen zur antihypertensiven Behandlung fehlen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des pU zu den Faktoren Region und Ethnie werden im Folgenden betrachtet.

Region als potenzieller Effektmodifikator

Der pU hat die folgenden Subgruppen zum Faktor Region unterschieden: Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien und pazifischer Raum sowie Europäische Union. Hierbei ist zu beachten, dass bei gleichzeitiger Betrachtung der Subgruppen Europa und Europäischer Union einzelne Länder doppelt in die Berechnung von Interaktionstermen eingehen. Sofern der pU Interaktionsterme ohne die Subgruppe Europäische Union vorgelegt hat, wurden diese für die Bewertung herangezogen. Dabei ist anzumerken, dass auch innerhalb der Region Europa (oder auch der Europäischen Union) nicht von einheitlichen Versorgungsstandards ausgegangen werden kann. Eine kleinteiligere Auswertung nach Regionen, z. B. nach Westeuropa und Osteuropa, liegt in den Studienunterlagen des pU jedoch nicht vor. Interaktionsterme wurden aus eigener Berechnung ergänzt, sofern aus den Modulen 4 A bis 4 D und den weiteren Studienunterlagen keine Interaktionsterme hervorgingen.

Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich für die Endpunkte nicht tödlicher Schlaganfall ($p = 0,183$), TIA ($p = 0,052$), Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie ($p = 0,063$), Amputation ($p = 0,138$), Beginn einer chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von $> 6,0$ mg/dl ($p = 0,059$) und Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien ($p = 0,125$). Für keinen dieser Endpunkte zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Saxagliptin.

Von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse zeigten sich für folgende patientenrelevante Endpunkte und Regionen:

- Nicht tödlicher Schlaganfall: Subgruppe Lateinamerika, statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Saxagliptin (Hazard Ratio [HR] 1,96; 95 %-KI: [1,02; 3,94])
- TIA: Subgruppe Europa, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin (RR 0,48, KI: [0,26; 0,88])
- Laserbehandlung aufgrund von diabetischer Retinopathie: Subgruppe Europa, statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Saxagliptin (HR 2,57; 95 %-KI: [1,12; 6,61])
- Beginn einer chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von $> 6,0$ mg/dl: Subgruppe Nordamerika, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin (HR 0,44; 95 %-KI: [0,21; 0,88])
- Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien: Subgruppe Lateinamerika, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (HR 4,58; 95 %-KI: [1,18; 30,02])

Ethnische Herkunft als Effektmodifikator

Der pU hat die folgenden Subgruppen zum Faktor Ethnie unterschieden: weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, amerikanische indianisch oder Ureinwohner Alaskas, multiethnisch, andere.

Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich für die Endpunkte alle Myokardinfarkte ($p = 0,158$), nicht tödlicher Schlaganfall ($p = 0,088$) und alle ischämischen Schlaganfälle ($p = 0,107$). Für keinen dieser Endpunkte zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Saxagliptin.

Von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse zeigten sich für folgende Endpunkte und Regionen:

- Nicht-tödlicher Schlaganfall: Subgruppe multiethnisch, statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Saxagliptin (HR 3,41; 95 %-KI: [1,35, 10,36])
- Alle Schlaganfälle (ischämisch): Subgruppe multiethnisch, statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Saxagliptin (HR 3,15; 95 %-KI: [1,33; 8,64])

Zusammenfassung der Subgruppenauswertungen

Insgesamt zeigten sich für die Faktoren Region und Ethnie nur wenige Interaktionen, die auch zu Abweichungen der Ergebnisse von der Gesamtpopulation führten. Es handelte sich dabei jeweils nur um Hinweise auf eine Effektmodifikation; Belege für Effektmodifikationen für die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte liegen nicht vor. Insgesamt zeigt sich weder für eine Region noch für eine Ethnie ein einheitlich günstigeres oder ungünstigeres Ergebnis für Saxagliptin im Vergleich mit der Gesamtpopulation.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Für keinen der relevanten Endpunkte zeigte sich ein Vorteil für Saxagliptin im Vergleich zu Placebo. Für die Endpunkte „stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz“ und „symptomatische Hypoglykämien“ zeigte sich hingegen jeweils ein Nachteil von Saxagliptin gegenüber Placebo.

A.3 – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie SAVOR-TIMI 53 (Gesamtpopulation)

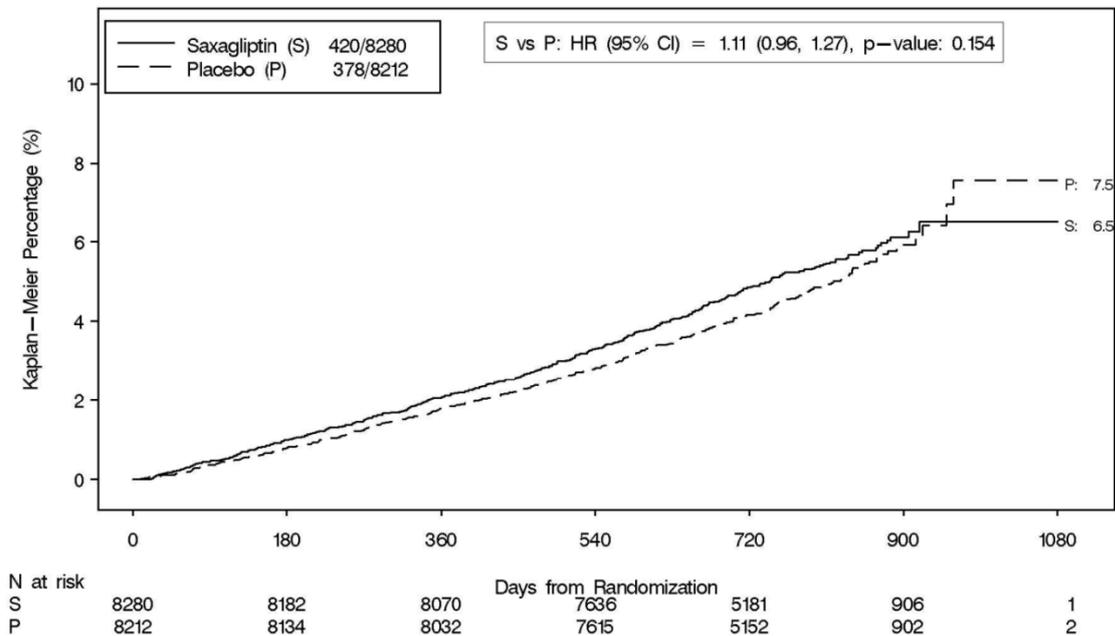


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

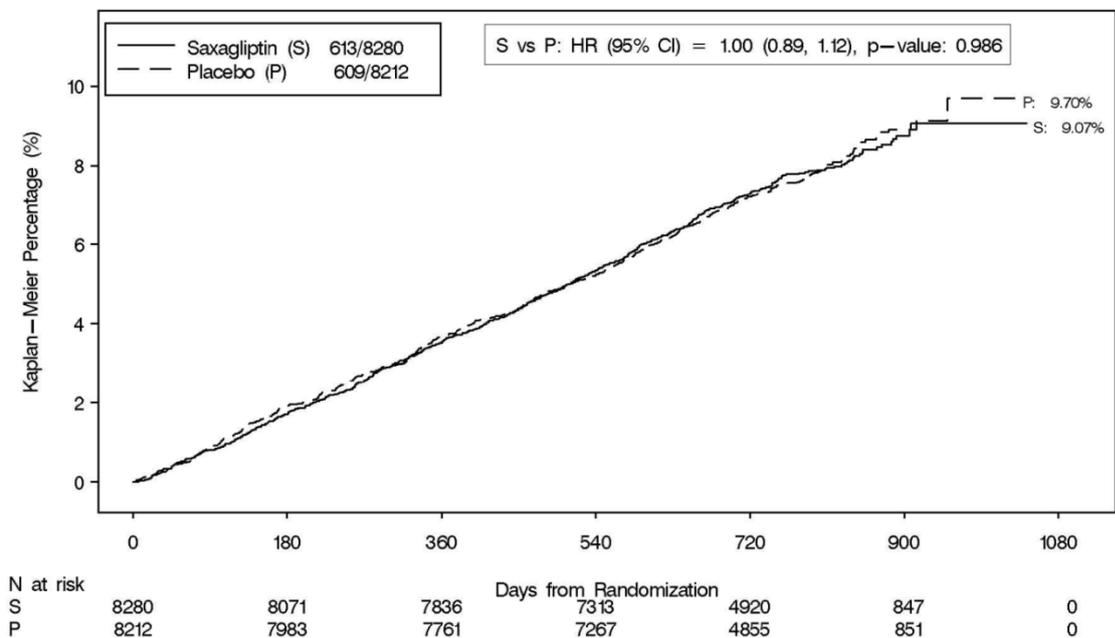


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

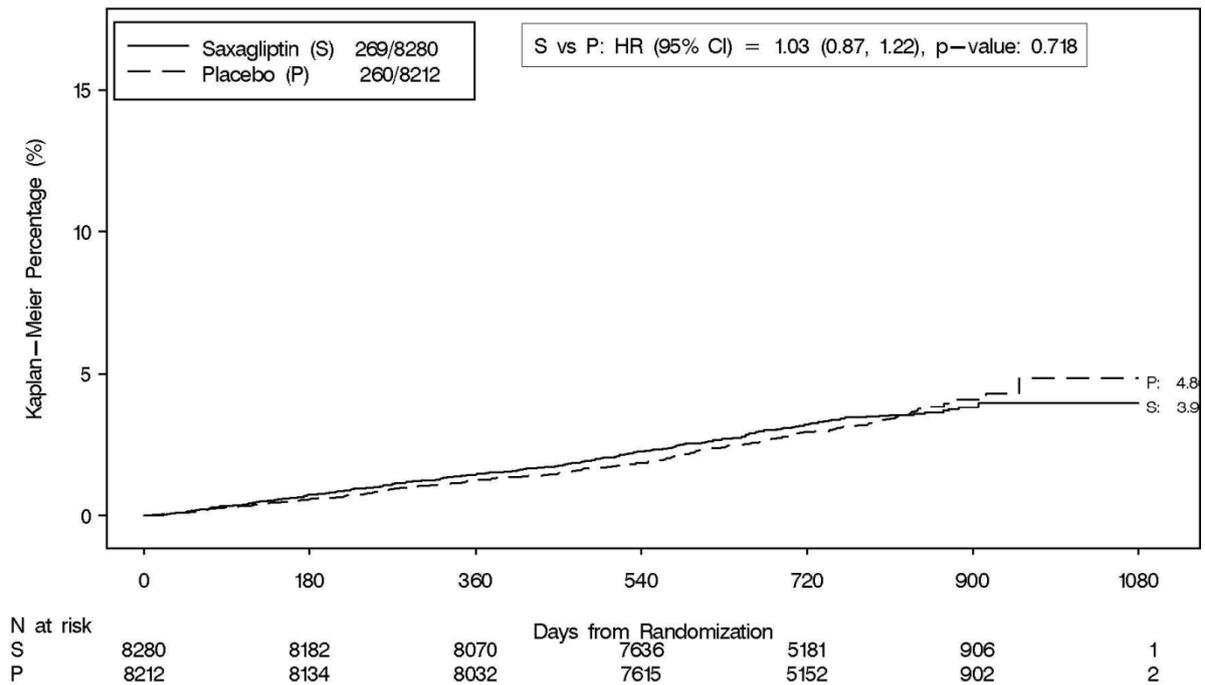


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

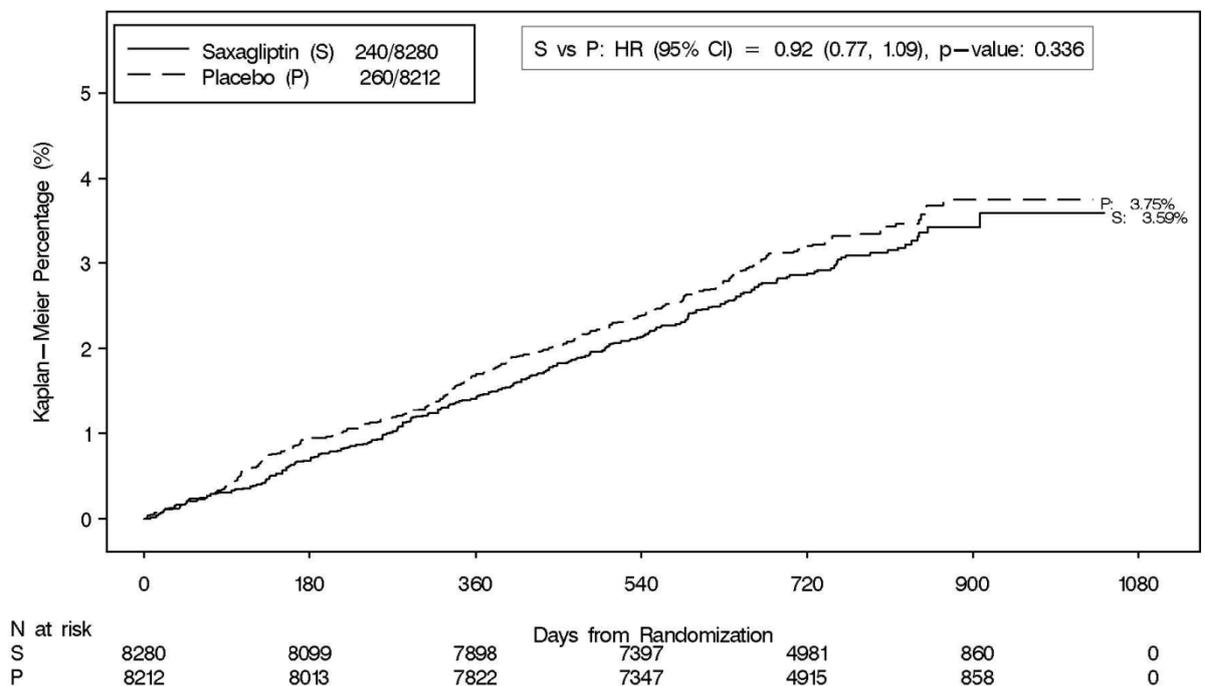


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

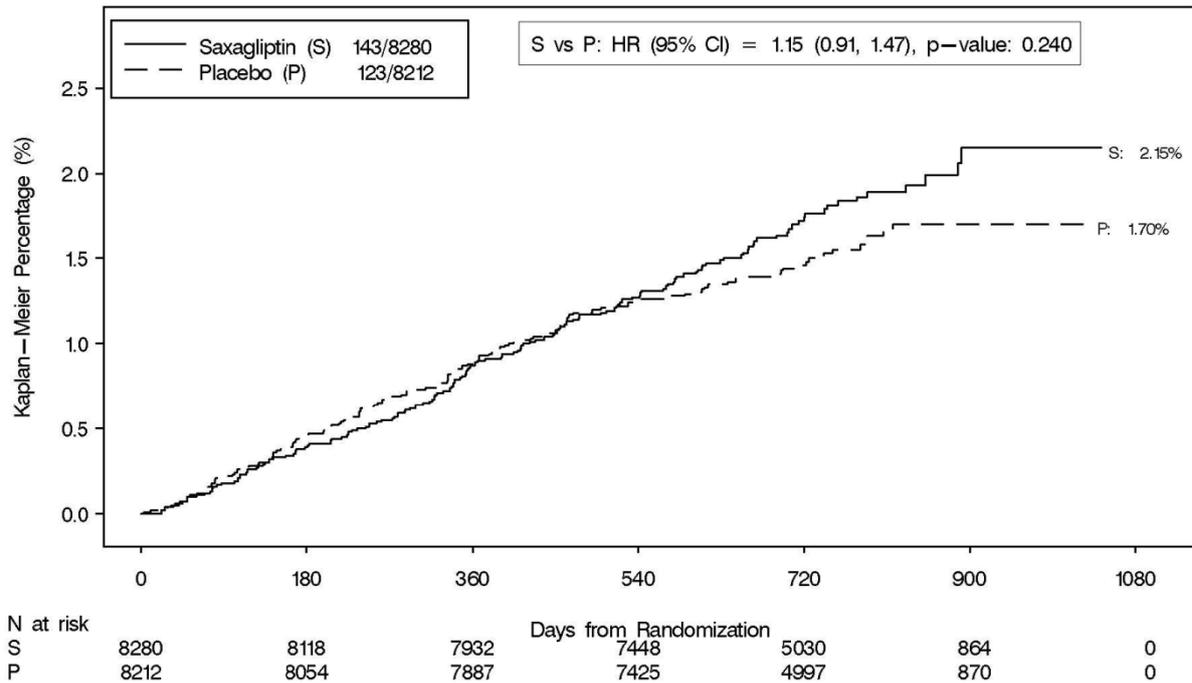


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

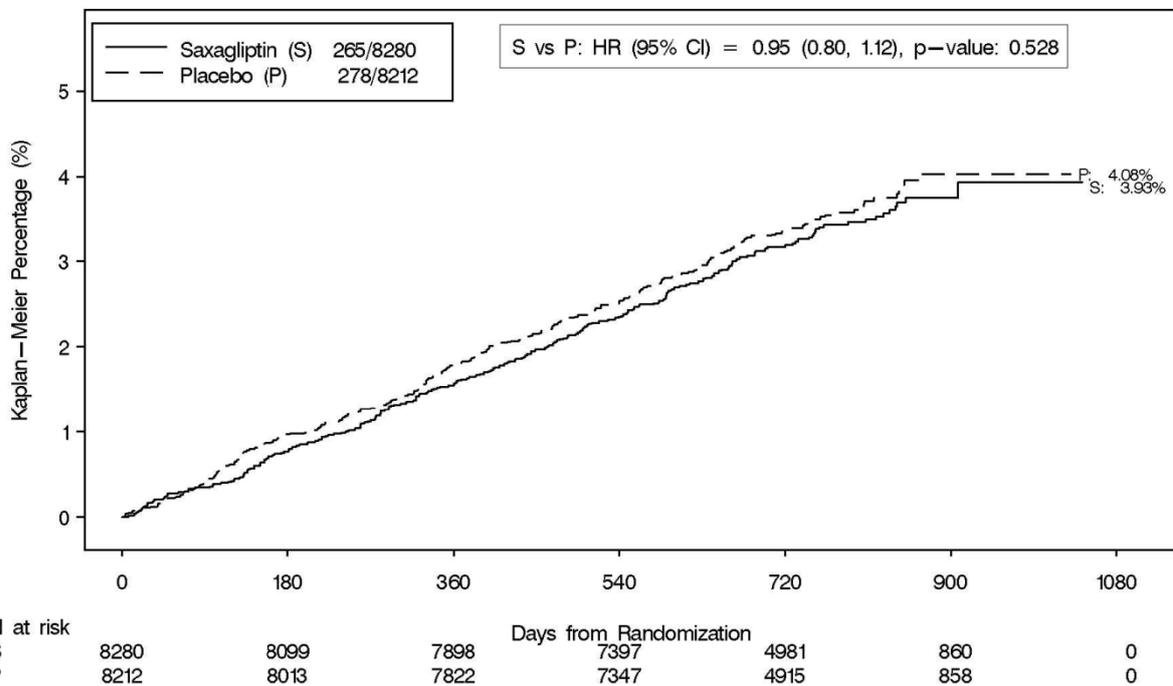


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt alle Myokardinfarkte in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

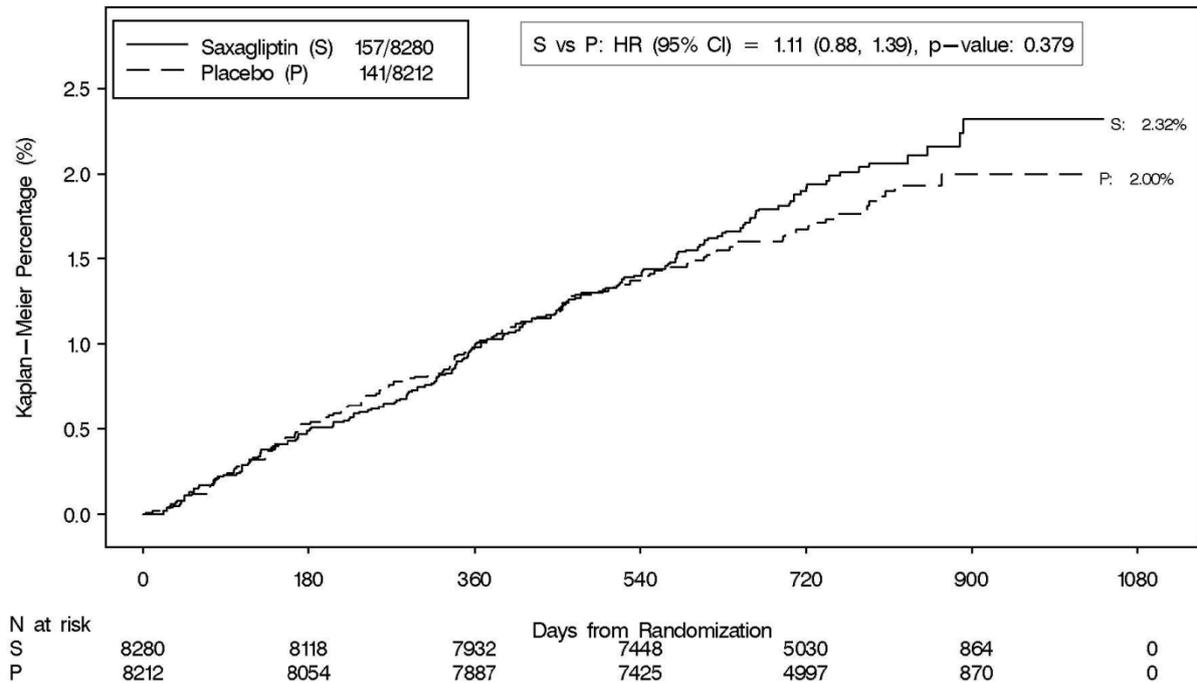


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt alle ischämischen Schlaganfälle in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

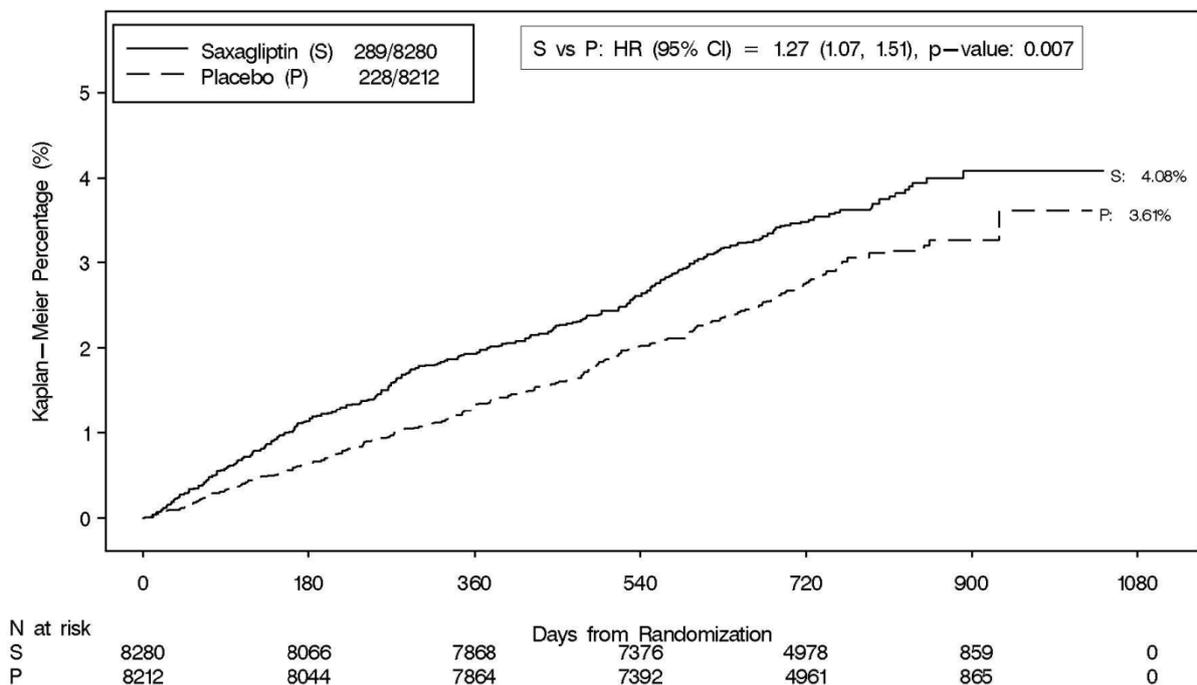


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

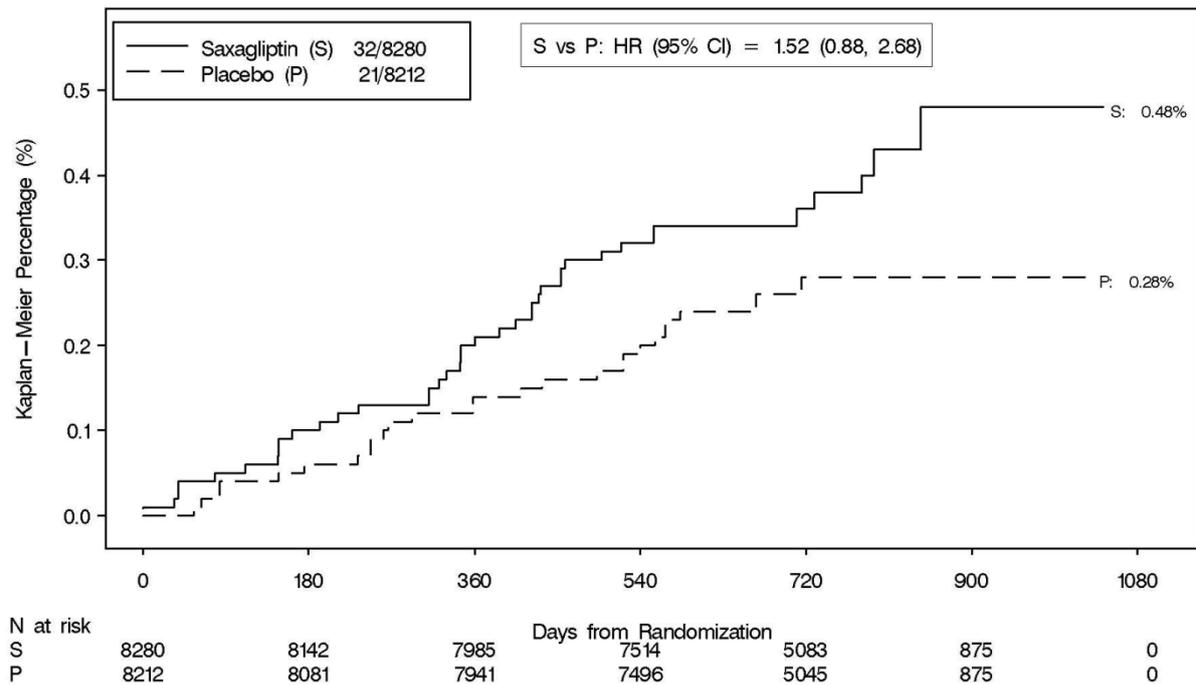


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

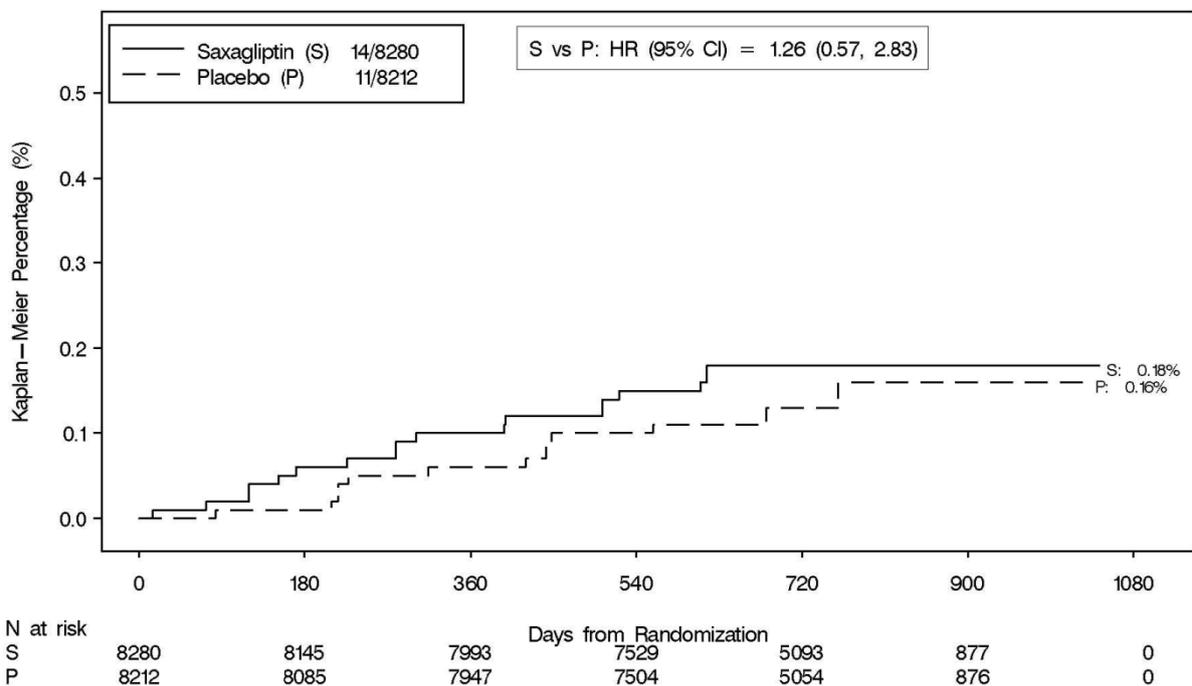


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt andere lokale Behandlung von Retinopathien in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

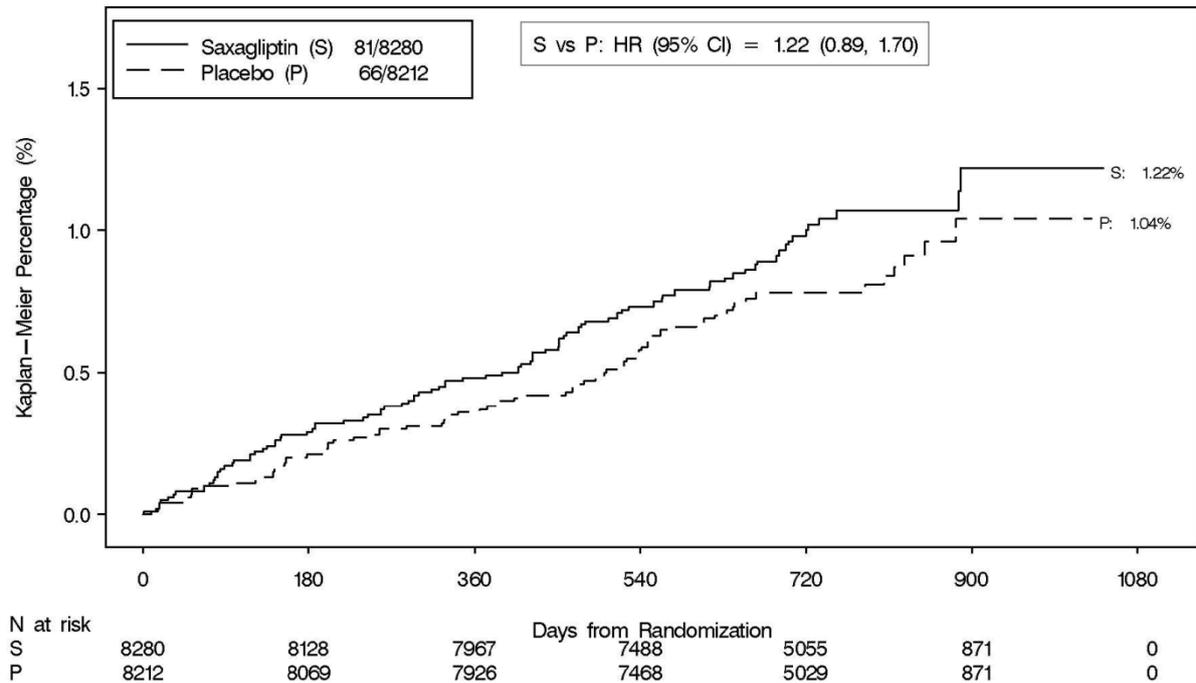


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Amputationen in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

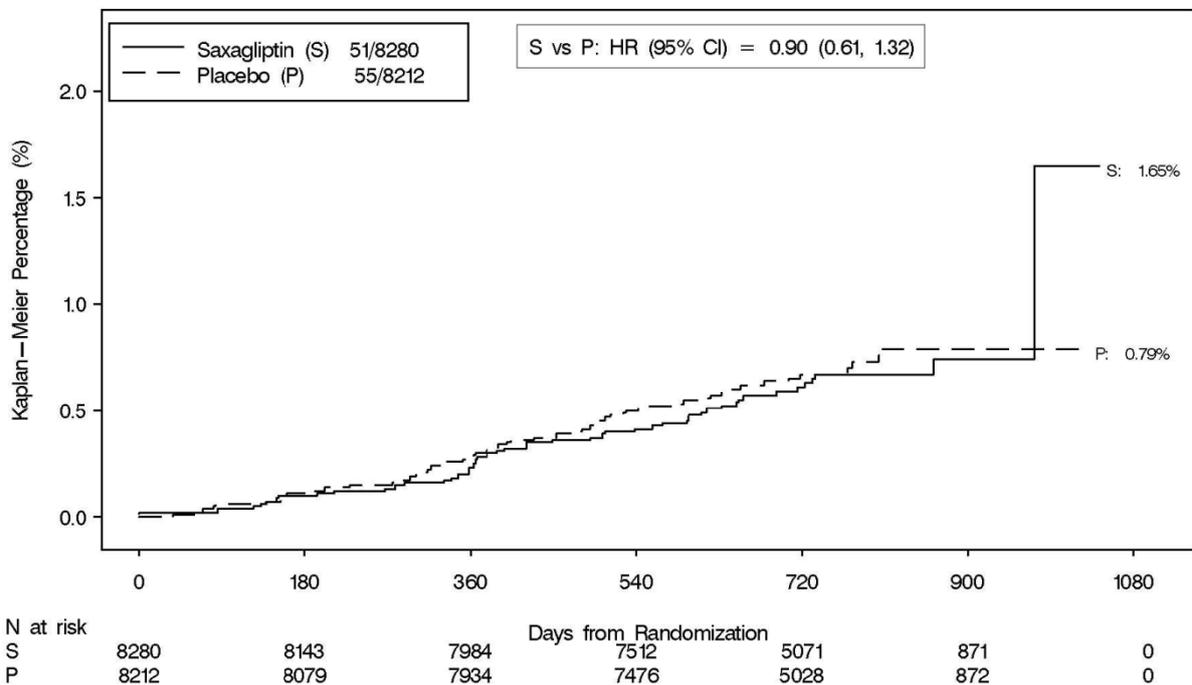


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Beginn einer chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von > 6,0 mg/dl in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

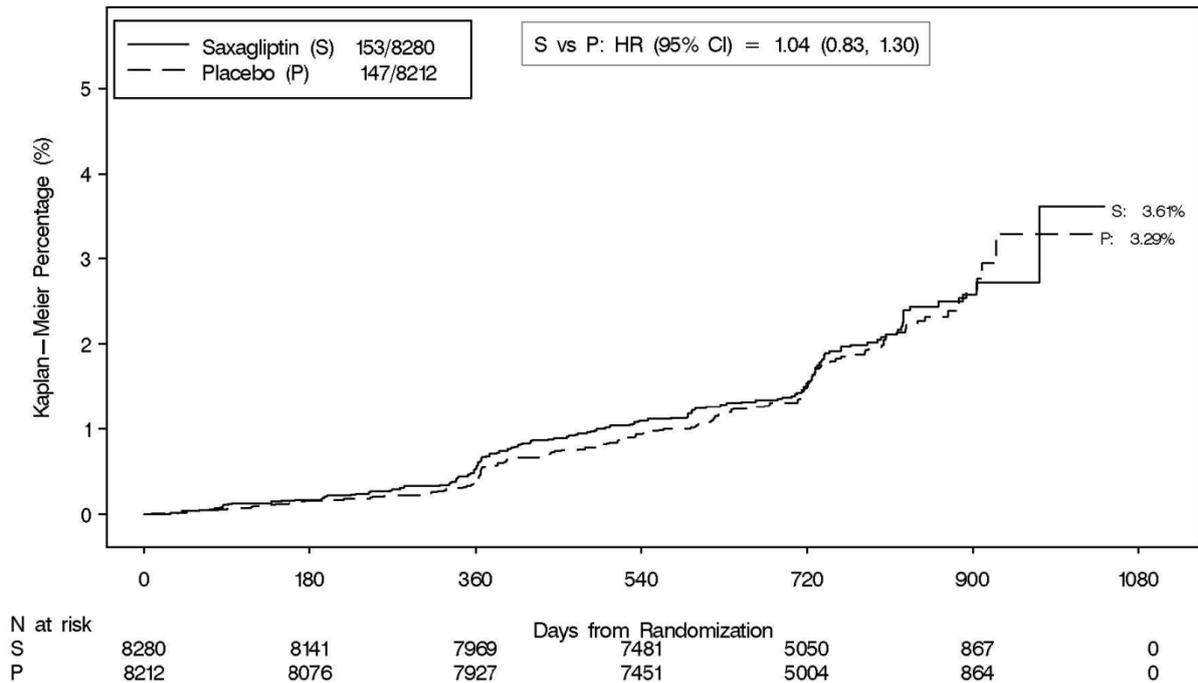


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verdopplung der Serumkreatininkonzentration in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

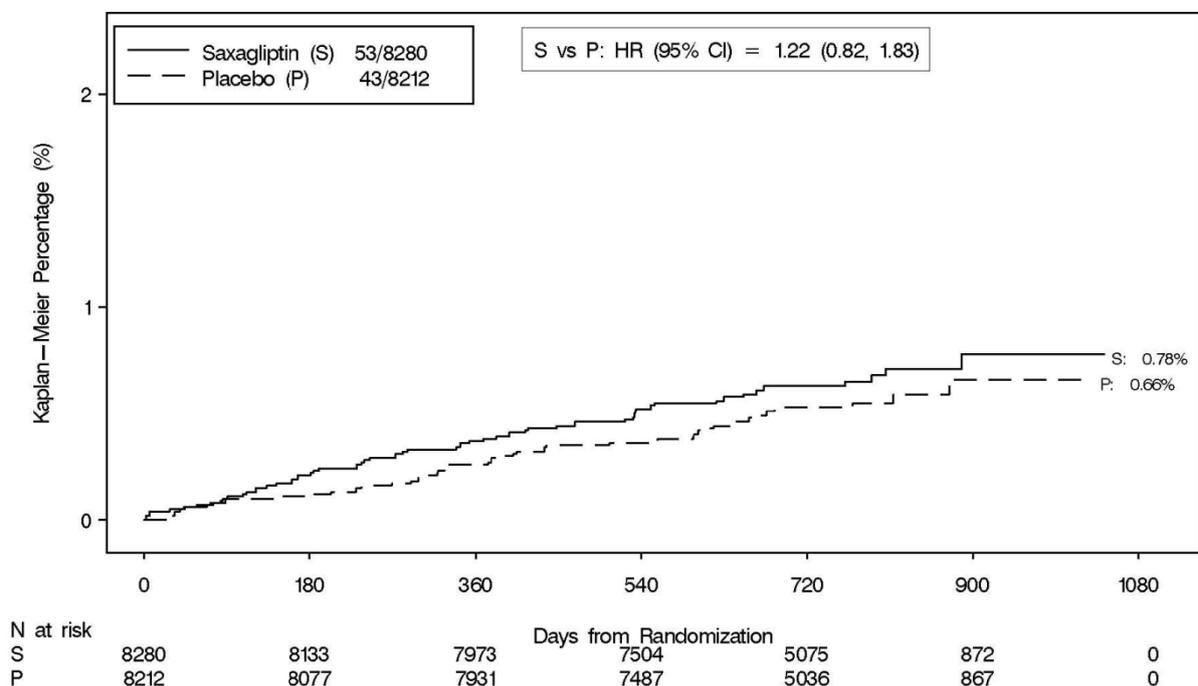


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämie in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

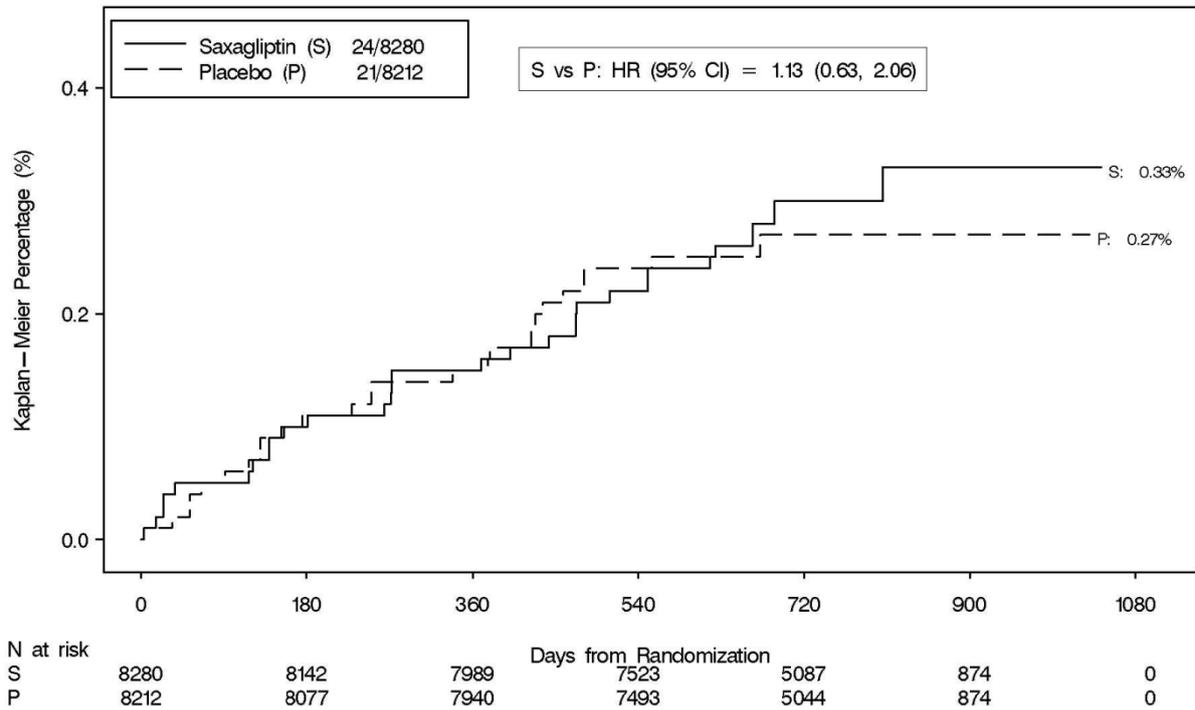


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Pankreatitis (adjudizierte Ereignisse) in der Studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation versus Placebo + antidiabetische Begleitmedikation)

A.4 – Häufige Nebenwirkungen

Tabelle 24: Häufige UE (in der SOC $\geq 5\%$ und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – SAVOR-TIMI 53

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8280	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8212
SAVOR-TIMI 53		
Gesamtrate UE	5890 (71,1)	5882 (71,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2486 (30,0)	2453 (29,9)
Bronchitis	354 (4,3)	406 (4,9)
Harnwegsinfektionen	340 (4,1)	361 (4,4)
Infektionen der oberen Luftwege	337 (4,1)	329 (4,0)
Nasopharyngitis	293 (3,5)	280 (3,4)
Pneumonie	241 (2,9)	212 (2,6)
Grippe	205 (2,5)	197 (2,4)
Zellulitis	169 (2,0)	166 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1696 (20,5)	1653 (20,1)
Rückenschmerzen	338 (4,1)	329 (4,0)
Arthralgie	319 (3,9)	310 (3,8)
Schmerz in einer Extremität	271 (3,3)	326 (4,0)
Osteoarthritis	189 (2,3)	156 (1,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	171 (2,1)	167 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1510 (18,2)	1464 (17,8)
Diarrhö	329 (4,0)	326 (4,0)
Übelkeit	204 (2,5)	182 (2,2)
Obstipation	174 (2,1)	169 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1373 (16,6)	1339 (16,3)
Schwindelgefühl	390 (4,7)	352 (4,3)
Kopfschmerz	210 (2,5)	241 (2,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1361 (16,4)	1544 (18,8)
Diabetes mellitus	549 (6,6)	674 (8,2)
Hyperglykämie	262 (3,2)	331 (4,0)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	164 (2,0)	198 (2,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1083 (13,1)	1114 (13,6)
Ödem peripher	347 (4,2)	353 (4,3)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	224 (2,7)	235 (2,9)
Ermüdung	169 (2,0)	193 (2,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UE (in der SOC $\geq 5\%$ und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – SAVOR-TIMI 53 (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8280	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8212
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1023 (12,4)	983 (12,0)
Husten	259 (3,1)	304 (3,7)
Dyspnoe	197 (2,4)	218 (2,7)
Gefäßerkrankungen	885 (10,7)	825 (10,0)
Hypertonie	376 (4,5)	343 (4,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	870 (10,5)	867 (10,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	870 (10,5)	775 (9,4)
Herzerkrankungen	868 (10,5)	946 (11,5)
Angina pectoris	250 (3,0)	293 (3,6)
Vorhofflimmern	174 (2,1)	178 (2,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	772 (9,3)	742 (9,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	170 (2,1)	155 (1,9)
Untersuchungen	660 (8,0)	706 (8,6)
Augenerkrankungen	505 (6,1)	476 (5,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	447 (5,4)	472 (5,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	391 (4,7)	408 (5,0)
Anämie	211 (2,5)	222 (2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	383 (4,6)	416 (5,1)
<p>a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Es wurden auch Patienten erfasst, die niemals Studienmedikation erhalten haben (N = 0,5 % in beiden Studienarmen) oder die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen haben. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige SUE (in der SOC ≥ 2 % und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – SAVOR-TIMI 53

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8280	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8212
SAVOR-TIMI 53		
Gesamtrate SUE^c	2114 (25,5)	2075 (25,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	530 (6,4)	509 (6,2)
Pneumonie	151 (1,8)	118 (1,4)
Herzerkrankungen	408 (4,9)	439 (5,3)
Angina pectoris	89 (1,1)	106 (1,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	311 (3,8)	335 (4,1)
Erkrankungen des Nervensystems	232 (2,8)	208 (2,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	220 (2,7)	209 (2,5)
Gefäßerkrankungen	216 (2,6)	233 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	192 (2,3)	166 (2,0)
Nierenversagen akut	80 (1,0)	65 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	191 (2,3)	171 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	189 (2,3)	157 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	184 (2,2)	154 (1,9)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	108 (1,3)	109 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	166 (2,0)	166 (2,0)
<p>a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Es wurden auch Patienten erfasst, die niemals Studienmedikation erhalten haben (N = 0,5 % in beiden Studienarmen) oder die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen haben. c: Tödliche Ereignisse wurden nur als adjudizierte nicht-kardiovaskuläre Todesfälle erfasst. Kardiovaskuläre Todesfälle wurden über den primären Endpunkt der Studie ausgewertet. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – SAVOR-TIMI 53

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8280	Placebo + antidiabetische Begleitmedikation N ^b = 8212
SAVOR-TIMI 53		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	392 (4,7)	401 (4,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	109 (1,3)	88 (1,1)
a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Es wurden auch Patienten erfasst, die niemals Studienmedikation erhalten haben (N = 0,5 % in beiden Studienarmen) oder die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen haben. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Barthel, Andreas	ja	ja / nein	ja / nein	nein / ja	ja	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?