

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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/Metformin**

Vom 2. Mai 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin ist der 15. November 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 15. November 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 27. März 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2013 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A12-16), der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin gemäß Fachinformation¹ (Stand Oktober 2012):

Komboglyze[®] ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze[®] ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der

¹ Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Saxagliptin/Metformin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten

die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann⁵.

Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

3 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

4 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.

5 Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:

Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist)

Begründung:

1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Siehe Ausführungen zur Zweifachkombinationstherapie unter a)
4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.
5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Der G-BA legt daher zur Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie D1680C00001 zugrunde, in der die Kombination von Saxagliptin/Metformin im Verhältnis zu Glipizid/Metformin untersucht wurde. Diese Studie hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vorgelegt. In der Studie D1680C00001 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis ≥ 1500 mg keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Dabei wurde eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle definiert als HbA1c-Wert über 6,5 %. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $6,5 \% \leq 10 \%$. Nach der Randomisierung erhielten Patienten des Interventionsarmes über den gesamten Studienverlauf 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg oder 3000 mg täglich). Die Initialdosis von Glipizid betrug 5 mg zusätzlich zu Metformin und wurde in den ersten 18 Wochen der Studie um jeweils 5 mg in Intervallen von 3 Wochen auf bis zu 20 mg aufdosiert, solange der Nüchternblutglukosewert über 110 mg/dL lag.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten aus einer weiteren Studie eingereicht. Sie sind dem Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum der Nutzenbewertung des IQWiG zu entnehmen.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie (Studie D1680L00002), an der ausschließlich ältere Patienten (≥ 65 Jahre) teilgenommen haben, die unter Metformin-Monotherapie nicht ausreichend therapiert waren ($\text{HbA1c} \geq 7,0 \% \leq 9,0 \%$). Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 250 bis 4000 mg täglich). bzw. im Kontrollarm 1 – 6 mg Glimepirid 1-mal täglich. Dabei betrug die Anfangsdosis von Glimepirid 1 mg und wurde in den ersten 12 Wochen der Studie (Titrationsphase) in Intervallen von 3 Wochen in Abhängigkeit vom Nüchternblutzuckerwert (≤ 110 mg/dL) aufdosiert.

Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt gültigen Fachinformation von Glipizid. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.

Da bei zulassungskonformer Anwendung der Festkombination Saxagliptin/Metformin mind. 1700 mg Metformin täglich gegeben werden, sind für die vorliegende Bewertung nur die Teilpopulationen der Studien relevant, bei denen Metformin gemäß Zulassung für die Festkombination Saxagliptin/Metformin in einer Dosis ≥ 1700 mg eingesetzt wurde.

Für das Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen < 75 Jahre und > 75 Jahre gepoolt. Dazu wurden aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten > 65 Jahre ausgewertet. Der G-BA erachtet diese Meta-Analysen nicht für geeignet. Bei den Meta-Analysen zeigten sich Hinweise auf hohe Heterogenität, die durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien in den Studien, durch die Unterschiede in der Diabetesdauer der Patienten und durch unterschiedliche Metformin-Dosierungen in den beiden Studien bedingt sein können. Darüber hinaus unterschieden sich in beiden Studien die jeweiligen Anteile der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin wie folgt bewertet:

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Saxagliptin plus Metformin behandelt werden, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) bzw. Glipizid handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird.

Studie D1680C00001

Die Ergebnisse zur Mortalität oder zerebralen Ereignissen stammen aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor.

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c von Studienbeginn zu Woche 52 sowie Woche 104 für Studie D1680C00001) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie D1680C00001 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin/Metformin gegenüber Glipizid/Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq

50 mg/dl) traten im Saxagliptin/Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (0 vs. 23; Peto OR: 0,12; 95 %-KI: [0,05; 0,27]; $p < 0,001$). 10 der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien traten bis Woche 3 - also unter der minimalen Glipizid-Dosierung - auf.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie D1680C00001 verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, tatsächlich nur schwerwiegende Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen oder medizinischen Maßnahmen verbunden waren. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Der G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber Glipizid aus.

Im Saxagliptin/Metformin-Arm hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (2 vs. 17; Peto OR: 0,18; 95 %-KI: [0,07; 0,45]; $p < 0,001$).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie D1680C00001 nicht erhoben. Eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin gegenüber Glipizid ist daher nicht möglich.

Studie D1680L00002

Die Ergebnisse zur Mortalität oder zerebralen Ereignissen entstammen den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Primäres Zielkriterium der Studie D1680L00002 war, die Überlegenheit von Saxagliptin/Metformin in der HbA1c Zielerreichung $< 7\%$ ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimperid/Metformin nachzuweisen. Das HbA1c $< 7\%$ ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten 37,9% in der Saxagliptin/Metformin-Gruppe und 38,2% in der Glimperid/Metformin-Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant. Für diese Studie wurde eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 32,1% der Patienten in der Saxagliptin/Metformin-Gruppe einen HbA1c $< 7\%$ ohne Hypoglykämie vs. 18,0% in der Glimperid/Metformin-Gruppe (OR: 2,16; 95 %-KI:[1,13; 4,12]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein stat. signifikanter Unterschied bezüglich des Kriteriums „Erreichen des HbA1c $< 7\%$ ohne Hypoglykämie“.

Nach 52 Wochen lag der Unterschied in der Reduktion des HbA1c zwischen den beiden Gruppen bei 0,18 (SE 0,075; 95 %-KI:[0,03; 0,33]).

In der Studie traten insgesamt statistisch signifikant seltener bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimperid/Metformin auf (1 (0,5%) vs. 19 (11,1%), Peto OR: 0,13; 95 %-KI: [0,05; 0,33]; $p < 0,001$). Auch unter der niedrigsten Glimperid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Es lagen keine Daten zu schweren Hypoglykämien für die Zielpopulation vor. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Der

G-BA geht daher aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus.

Im Hinblick auf die Lebensqualität liegen nur Daten (EQ-5D-Fragenbogen) für die Gesamtpopulation, jedoch nicht für die in der vorliegenden Bewertung relevante Zielpopulation vor.

In Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse beider Studien ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine für den Patienten / für die Patientin spürbare Linderung und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (relevante Vermeidung bestätigter, nicht schwerer Hypoglykämien) werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des Nutzens bewertet.

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Anhaltspunkt" eingeordnet.

Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse.

Diese sind zum einen bedingt durch die Studie D1680L00002. Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seiner Stellungnahme eine Interaktion in einer a priori geplanten Subgruppenanalyse nach dem Alter der Patienten für die Studie D1680L00002 dar. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei Patienten unter 75 Jahren bei einer vergleichbaren HbA1c Senkung unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimperid/Metformin statistisch signifikant weniger Hypoglykämien auftraten. Allerdings zeigt diese Subgruppenanalyse auch, dass Patienten ≥ 75 Jahre eine deutlich stärkere HbA1c Senkung unter Sulfonylharnstoffen hatten als Patienten unter 75 Jahren. Zudem war in der Gruppe der Patienten ≥ 75 der Unterschied bei den bestätigten Hypoglykämien statistisch nicht signifikant, wobei dies durch die insgesamt geringe Rate an bestätigten Hypoglykämien beeinflusst sein könnte. Dennoch bestehen somit inkonsistente Ergebnisse für verschiedene Altersgruppen. Des Weiteren erhielten Patienten in der Studie D1680L00002 auch nicht-zulassungskonforme Metformin-Dosen (> 3000 mg); der Anteil dieser Patienten ist nicht abschätzbar.

Zum anderen lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5% in Studie D1680C00001 bzw. 7,0 % in Studie D1680L00002) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war. Dieses gilt jedoch auch sowohl für den jeweiligen Sulfonylharnstoff-Arm als auch für den jeweiligen Saxagliptin-Arm, da sich die jeweiligen Anteile nicht unterschieden.

Für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien ist zwar nicht abschließend geklärt, ob diese nicht doch durch die Titration im Sulfonylharnstoff-Arm bedingt sein können. Die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Glimepirid und der zuletzt gültigen Fachinformation von Glipizid sehen jedoch eine Titration vor.

Die Aussagesicherheit wird somit insgesamt nicht ausreichend für einen "Hinweis" eingestuft.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin in der festen Zweifachkombinationstherapie mit Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid bzw. Glipizid) fest.

Befristung

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin/Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden. Aufgrund der Chronizität der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Darüber hinaus sind seit Markteinführung von Saxagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass er eine Studie für Saxagliptin (SAVOR-TIMI) initiiert hat, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Diese soll bereits 2013 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens auf 2 Jahre für gerechtfertigt.

b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin/Metformin + Humaninsulin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin und Insulin allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eine direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt. In dieser Studie wurden nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzuckerwert mit Insulin oder der Kombination mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Studie CV181057 war darauf ausgerichtet, die Wirksamkeit von Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder Insulin und Metformin gegenüber Insulin (bzw. der Kombination Insulin plus Metformin) und Placebo zu untersuchen. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24 und bis Woche 52, sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur Woche 24, Gewichtsveränderung, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse. Zu Beginn der Studie fand eine 4-wöchige Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie (Insulin, ggf. in Kombination mit Metformin). Dieser Einleitungsphase folgte die Behandlungsphase, bestehend aus einer Kurzzeitphase („Stabiles Insulinregimen“ mit 24 Wochen sowie eine Langzeitphase mit weiteren 28 Wochen („Flexibles Insulinregimen“).

Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass in der ersten Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen war. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien⁶ üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Das strikte Vorgehen in der ersten Behandlungsphase der Studie, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die erste Behandlungsphase ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Des Weiteren ist auch die zweite Behandlungsphase für die Bewertung nicht geeignet, da nach Beendigung und vor Änderung der Therapieregime in der zweiten Behandlungsphase keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr

6 BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Therapieplanung Diabetes mellitus Typ 2. Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012

als randomisierter Vergleich anzusehen. Für die Interventions- und Kontrollgruppe bestehen darüber hinaus zu Beginn dieser Behandlungsphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche 24-wöchige Gabe von Saxagliptin im Interventionsarm - wohingegen im Kontrollarm keine Optimierung der Behandlung erhielten - keine gleichen Bedingungen mehr. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. zu einem anderen Insulinregimen erfolgte und dieser von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde.

Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphase und damit die gesamte Studie nicht zu einer validen Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.

Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin + Humaninsulin zu belegen, sind bei der Bewertung nicht alle patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität), Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität,) sowie eine Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigt, symptomatisch)), Folgeschäden und Symptomen der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie).

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar, ebenso weitere Endpunkte wie beispielsweise Veränderung der täglichen Insulindosis. Zur Mortalität (Gesamtmortalität) wurden keine Daten vorgelegt. Die vorgelegten Daten zu kardialen Ereignissen (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht aussagekräftig, da die vorgelegte Studie für eine valide Erhebung dieser Daten im Langzeitverlauf nicht ausgerichtet war.

Erfahrungen insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen jedoch die dringende Erforderlichkeit von Daten zu in dieser Erkrankung für den Verlauf und die Prognose relevanter kardiovaskulärer und weiterer mikro- sowie makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.

Langzeitdaten für Saxagliptin/Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Auch zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Zusammenfassend ist die vorliegende Studie CV181057 methodisch aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin.

In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humainsulin).

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Bei der Angabe zur Anzahl der Patienten mit einer Dreifach-Kombinationstherapie wurde eine Kombination, mindestens bestehend aus Insulin und Metformin, zugrunde gelegt.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 29. März 2012 angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Komboglyze® (Wirkstoffkombination: Saxagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. März 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2013).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Dosis von Komboglyze® sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 5 mg Saxagliptin) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen. Komboglyze® ist mit einer Wirkstärke von 2,5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin sowie 2,5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin erhältlich.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Aufgrund der Fixdosierung von Saxagliptin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Die Anfangsdosis von Glimepirid beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Gemäß Fachinformation⁷ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf in der Regel bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Insulin-Dosis pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann, wurden für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden: In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei Patienten individuell abweichen kann.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der

⁷ Fachinformation zu Insuman® Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kombination von Humaninsulin mit Metformin wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH für die Insulintherapie zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 28. Juni 2011, eingegangen am 29. Juni 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in

seiner Sitzung am 13. Juli 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. August 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Oktober 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. November 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO der Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin ist der 15. November 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	5. Juli 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. Juli 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. April 2013 16. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-

		nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken