

# 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**

Vom 1. Oktober 2013

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	24
4. Verfahrensablauf .....	24

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Abs. 6 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel, § 16 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) kann der Gemeinsame Bundesausschuss auf Antrag seiner Mitglieder oder der in § 139b Abs.1 Satz 2 SGB V genannten Organisationen und Institutionen für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel (Arzneimittel im Bestandsmarkt) eine Nutzenbewertung veranlassen.

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 Abs. 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**

Mit Beschluss vom 7. Juni 2012 hat der G-BA eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs.6 SGB V i. V. m. 5. Kapitel, § 16 VerfO für den Wirkstoff Saxagliptin veranlasst. Der Beschluss wurde dem pharmazeutischen Unternehmer zum 30. September 2012 zugestellt. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage eines Dossiers wurde der 31. Dezember 2012 festgelegt. Mit Beschluss vom 17. Januar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Frist zur Vorlage eines Dossiers für den Wirkstoff Saxagliptin bis zum 31. März 2013 verlängert. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für die Vorlage des Dossiers und den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Saxagliptin ist somit der 1. April 2013.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 6 VerfO am 28. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, dem Addendum A13-14 zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 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 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 (Onglyza<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation (Stand Februar 2013):

Onglyza<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

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 Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.<sup>1</sup>

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.

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

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 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).*

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 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 die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013), Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) sowie Lixisenatid (vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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. 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 ist dieser zurzeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist<sup>5</sup>.

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

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu

---

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

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

patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie, eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem anderen DPP-4-Inhibitor betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, für die eine Sulfonylharnstofftherapie aufgrund eines Hypoglykämierisikos nicht angewendet werden kann, nämlich bei Patienten mit höherem Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen, und für die in der Praxis der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin / Humaninsulin entscheidet.

Die Patientengruppen, für die ein besonderes Hypoglykämierisiko besteht, lassen sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Die Einstellung dieser Patienten soll besonders vorsichtig erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von Sulfonylharnstoffen ausgeschlossen ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird zudem die Therapiesituation im Dossier nicht näher beschrieben oder von anderen Therapiesituationen abgegrenzt, in denen eine Behandlung mit Insulin angezeigt ist.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich zur Kombination aus Metformin und einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Saxagliptin in der Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)*

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

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie mit Insulin zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika oder Inkretinmimetika. In der vorliegenden Zulassungskonstellation von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist die Anwendung von Metformin ungeeignet, folglich ist Metformin als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.
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 im Stimmnahmeverfahren 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 die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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. 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.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie, eine Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, für die in der Praxis der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin/ Humaninsulin entscheidet. Es fehlt insbesondere an eindeutigen Unterscheidungsmerkmalen der Population, für die Insulin noch nicht angezeigt ist, gegenüber der Population, für die Insulin angezeigt ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird zudem die Therapiesituation im Dossier nicht näher beschrieben oder von anderen Therapiesituationen abgegrenzt.

DPP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich zur Kombination aus Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Saxagliptin in der Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

c) Dreifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)*

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

1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika.
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 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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>2, 3, 4</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als

kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. 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.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie, eine Kombinationstherapie aus Metformin, Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, für die in der Praxis der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin / Humaninsulin entscheidet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird diese Therapiesituationen im Dossier nicht näher beschrieben oder von anderen Therapiesituationen abgegrenzt, in denen eine Behandlung mit Insulin angezeigt ist.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich zur Kombination aus Metformin, Sulfonylharnstoff und einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Saxagliptin in der Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

d) Kombination Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit und ohne Metformin) allein, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).*

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

Zu 1. – 4. Siehe Ausführungen zu c)

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Insulin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können, betrachtet. Für diese alternative Vergleichstherapie werden im Dossier weder eine hinreichende Begründung noch Daten für diese Patientenpopulation dargelegt.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin wäre die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin allein.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Saxagliptin plus Insulin vs. DPP-4-Inhibitoren plus Insulin als alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung von Saxagliptin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Saxagliptin wie folgt bewertet:

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

##### a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin

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

##### Ausmaß des Zusatznutzens

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studie D1680L00002 für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid) sowie die Studie D1680C00001 für den Vergleich zur Kombination von Metformin und Glipizid. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Beide Studien lagen bereits für die Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/ Metformin vor. Die Auswertungen der Studiendaten sind folglich sowohl der Nutzenbewertung A13-01 und zudem der Nutzenbewertung A12-16 und dem entsprechendem Addendum A13-14 zur Nutzenbewertung zu entnehmen.

Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, an der ausschließlich ältere Patienten ( $\geq 65$  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 2500 mg 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 ( $\leq 110$  mg/dl) um jeweils 1 mg aufdosiert.

In der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden Studie D1680C00001 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis  $\geq 1500$  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 im Interventionsarm über den gesamten Studienverlauf 1-mal täglich 5 mg Saxagliptin 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. Die Studie bestand aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen und einer Verlängerungsphase von weiteren 52 Wochen.

Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimpirid (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 Glimpirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell 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.

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 für die Altersgruppen  $< 75$  Jahre und  $> 75$  Jahre zusätzlich metaanalytisch ausgewertet. In der Studie D1680L00002 waren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, während in der Studie D1680C00001 auch Patienten unter 65 Jahre eingeschlossen waren. Deshalb wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie D1680C00001 nur die Daten für Patienten  $> 65$  Jahre in die Metaanalyse einbezogen und ausgewertet.

Beide Studien unterscheiden sich in der Studiendauer sowie in den Einschlusskriterien hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert. Zudem war die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant, dagegen in der Studie D1680C00001 nicht.

Deshalb erachtet der G-BA diese Meta-Analysen nicht für geeignet, um Schlussfolgerungen zu Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten zu ziehen.

Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet:

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen stammen bei den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der in der Studie **D1680C00001** gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu 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 plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin hinsichtlich der Blutzuckersenkung fest. Die beiden Therapien sind damit hinsichtlich der in der Therapie des Diabetes mellitus angestrebten langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar.

Primäres Zielkriterium der Studie **D1680L00002** war, die Überlegenheit von Saxagliptin plus Metformin in der HbA1c Zielerreichung < 7% ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin nachzuweisen. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen (37,9% bei Saxagliptin und 38,2% bei Glimepirid) nicht signifikant. Jedoch wurde für den Endpunkt „Erreichen des HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population < 75 Jahre erreichten 39,7% der Patienten in der Saxagliptin plus Metformin-Gruppe einen HbA1c < 7% ohne Hypoglykämie vs. 28,2% in der Glimepirid plus Metformin-Gruppe (OR: 1,68; 95 %-KI:[1,09; 2,58]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population ≥ 75 Jahren, findet sich kein statistisch 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 0,2 (SE 0,054; 95 %-KI:[0,09; 0,30]).

### Lebensqualität

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.

In der Studie D1680L00002 wurde zur Messung der Lebensqualität Daten mit EQ-5D-Fragenbogen erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht weiter analysiert. Aus den Studiendaten zeigte sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zu Ungunsten von Saxagliptin (-1 [-1,1;-0,9] p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes (Hedges'g: -0,061 [-0,214, 0,092] zeigte einen nicht relevanten Gruppenunterschied.

### Nebenwirkungen

Hypoglykämien:

In der Studie **D1680C00001** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) im Saxagliptin plus Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid plus Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (1 vs. 36; Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; p < 0,001). Auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien.

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.

In der Studie **D1680L00002** traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) insgesamt statistisch signifikant seltener unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auf (1 (0,3%) vs. 36 (10,0 %), Peto OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26];  $p < 0,001$ ). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Es lagen zu schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin plus Metformin-Arm und dem Glimepirid/Metformin-Arm (1 (0,3%) vs. 6 (1,7 %), Peto OR: 0,24; 95 %-KI: [0,05; 1,05];  $p = 0,061$ ) 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 (Glimepirid oder Glibenclamid) bzw. der Therapie mit Glipizid aus.

**Gewichtszunahme:**

Im Saxagliptin plus Metformin-Arm der Studie **D1680C00001** hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (6 vs. 37; RR: 0,16; 95 %-KI: [0,07; 0,38];  $p < 0,001$ ).

In der Studie **D1680L00002** ergaben sich in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

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 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.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin plus 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 Glimepirid) bzw. gegenüber der Therapie mit 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.

### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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 statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien unter Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin auftraten. In der HbA1c-Senkung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten auch bei Patienten  $\geq 75$  Jahren im Saxagliptin plus Metformin-Arm statistisch signifikant weniger häufig symptomatische Hypoglykämien als im Vergleichsarm auf, die HbA1C-Senkung war jedoch unter der Sulfonylharnstoff-Therapie statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien sind daher in der Altersgruppe  $\geq 75$  nicht valide interpretierbar.

Weiterhin lag der in dieser Studie verwendete HbA1c-Zielwert von  $< 7$  % im normnahen Bereich, obwohl in der Studie nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, für die laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 % als sinnvoll erachtet wird.<sup>6</sup>

Auch in der Studie D1680C00001 lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5% bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor 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 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, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist. 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 plus Metformin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der

---

<sup>6</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

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 nachprüfbar 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 plus 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 des chronischen Verlaufes 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 2014 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens in Analogie zum Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin bis zum 1. Oktober 2015 für gerechtfertigt.

#### b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff

Für Patienten, die mit einer oralen Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Dies wird wie folgt begründet:

Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkompator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien (eine Studie auf der Saxagliptin-Seite, fünf Studien auf der Komparator-Seite) sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Zweifachkombinationstherapie von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

### **Studie CV181040**

Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie CV181040 erfüllt nicht die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation. In der Studie wurden Patienten mit einer nicht maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung eingeschlossen. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Dies bedeutet nach Auskunft der Zulassungsbehörden ein Ausschöpfen der maximal verträglichen Sulfonylharnstoffdosierung, auch wenn die maximale Verträglichkeit nicht explizit im Anwendungsgebiet erwähnt ist. In der Studie wurde, nach Einschluss der Patienten, die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert. Dies deutet darauf hin, dass die maximal verträgliche Sulfonylharnstoffdosierung vor Studienbeginn nicht erreicht war. Somit war die Studie nicht geeignet die zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, zu beantworten.

Die Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist jedoch, dass die Patienten für die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheinen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation.

Auf der Komparator-Seite wurden folgende Studien für den indirekten Vergleich herangezogen:

### **Shank et al., 1995**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte zweiphasige Studie monozentrische Studie, bei der die eingeschlossenen Patienten mit einer maximal verträglichen Sulfonylharnstoff-Dosis vorbehandelt wurden. In der zweimonatigen Phase I erfolgte eine Umstellung auf eine Glipizidbehandlung. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase II, eine offene Studienphase, betrachtete den Vergleich Insulin versus Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Insulin, war mit drei Monaten aber zu kurz und damit ungeeignet für einen Vergleich mit der sechsmonatigen Studie CV181040. Diese Mindeststudiendauer ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin – Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Zudem ist aus der Publikation nicht zu entnehmen, ob die verwendete Glipiziddosis 20 mg oder 40 mg entsprach. Eine 40 mg Dosierung täglich wäre nicht zulassungskonform.

### **Birkeland et al., 1994**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene monozentrische Studie, die aus einer dreimonatigen Run-In-Phase und einer zwölfmonatigen Behandlungsphase besteht. Die Patienten waren entweder vobehandelt mit Diät alleine oder mit Glibenclamid (mikronisierte Form) in einer täglichen Dosis von 1,75 – 10,5 mg. Im weiteren Studienverlauf konnte die

Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid) auftitriert werden. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes vorbehandelt. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet.

Des Weiteren wurde in der Studie Glibenclamid in mikronisierter Form angewendet. Da unklar ist, ob in der Studie CV181040 ebenfalls diese Darreichungsform verwendet wurde ist der Brückenkomparator (Glibenclamid) für eine Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht geeignet.

### **Nathan et al., 1999**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, monozentrische, neunmonatige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Folglich ist die Studie nicht für einen Indirekten Vergleich zur Beantwortung der zu Grunde liegende Fragestellung für den Zusatznutzen der oralen Zweifachkombinationstherapie aus Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff geeignet.

### **Turner et al., 1998 (UKPDS)**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, sechsjährige Studie, mit Patienten, bei denen eine Diät den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Somit war die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation lediglich mit einer Diät vorbehandelt und nicht mit einer maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes. Weiterhin bestanden bei den eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin vorgesehen. Somit entsprach die Mehrheit der Patienten nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation.

### **Tovi et al., 1998**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, monozentrische, zwölfmonatige Studie bei der Patienten über 70 Jahre mit Verdacht auf sekundäres Therapieversagen bei Behandlung mit hohen Dosen an Sulfonylharnstoffen (7- 10,5 mg Glibenclamid, 10 – 15 mg Glipizid) eingeschlossen wurden. Angaben wie viele Patienten Glibenclamid oder Glipizid erhalten haben fehlen.

Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) bzw. nur Humaninsulin vor.

### **c) Dreifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin**

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin-Metformin und einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung behandelt werden, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin

als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Dies wird wie folgt begründet:

Da keine relevante direkt vergleichende Studie von Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo).

Die auf der Saxagliptin-Seite eingeschlossene placebokontrollierte Studie D1680L00006 erfüllt die Kriterien für einen indirekten Vergleich hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation und des Studiendesigns. In der Studie wurde die Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff mit der Zweifachkombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff (plus Placebo) verglichen. Unklar bleibt allerdings wie groß der Anteil der Patienten ist, der mit Metformin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (extended release) behandelt wurde.

Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (Calle-Pascuale 1995; Kavapil 2006, Malone 2003) untersuchten nicht die für die vorliegende Fragestellung geeignete Patientenpopulation. Anwendungsvoraussetzung für Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist, „... wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [hat]“. In keiner der Studien wurden Patienten eingeschlossen, die die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs erhalten haben. Teilweise war die eingesetzte Metformindosis submaximal (850 mg in Calle-Pascuale 1995) oder der eingesetzte Sulfonylharnstoff wurde während des Studienverlaufes noch hochtitriert (Kavapil 2006, Malone 2003).

Da die Anwendung der Kombination von Saxagliptin, Metformin und eines Sulfonylharnstoffes gemäß Zulassung die Ausschöpfung der verträglichen Metformin und Sulfonylharnstoff-Dosen voraussetzt, ist davon auszugehen, dass mindestens die zuvor gegebene Dosis auch als maximal verträgliche Dosis anzusehen ist. Sofern während der Studie die Dosis des Sulfonylharnstoffs weiter hochtitriert werden konnte, ist die Anwendungsvoraussetzung für die Kombination Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, dass trotz maximal verträglicher Dosis des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, nicht erfüllt. Zudem fehlen Angaben zu den eingesetzten Sulfonylharnstoffen.

Patienten, bei denen eine verträgliche Dosis von Metformin und des Sulfonylharnstoffs noch nicht voll ausgeschöpft worden ist, befinden sich möglicherweise in einem früheren Krankheitsstadium als die Patienten, die trotz maximal verträglicher Dosen dieser Wirkstoffe eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen.

Zudem wurde in den Studien eine Optimierung der Insulintherapie nicht oder nur eingeschränkt ermöglicht. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie angepasst. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten lassen die Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Darüber hinaus war die Studiendauer mit jeweils < 24 Wochen zu kurz. Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist allerdings notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der

Ergebnisse, auch im Vergleich zu der Saxagliptin-Studie, eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Zusammengenommen lagen somit keine relevanten Daten für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### d) Kombination Saxagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin)

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin plus 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 zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie (Studie CV181057, D1680C00007) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin vorgelegt.

#### Studie CV181057

In dieser Studie CV181057 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) statt. 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 Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch gemäß Leitlinien 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 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.

Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin plus 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 plus Metformin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes 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 plus 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 plus Metformin in Kombination mit Insulin.

#### Studie D16080C00007

In dieser Studie D16080C00007 wurden Patienten mit moderater bis terminaler Niereninsuffizienz (CrCl <50 ml/min innerhalb der letzten drei Monate) untersucht, deren Blutzuckerwert unter einer bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Die Studie wurde mit einer Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie sowie unveränderter Fortführung der zuvor eingesetzten Basistherapie begonnen, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase und nachfolgend einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt. Dennoch waren die Patienten beider Behandlungsarme in der 12-wöchigen Behandlungsphase angehalten, die Vorbehandlung weiter unverändert fortzuführen, d.h. ohne Anpassung des Insulintyps bzw. Insulintherapie. In der Verlängerungsphase war eine Anpassung der Insulintherapie („Flexibles Insulinregimen“) sowie eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antidiabetika möglich. Es ist aus den Daten nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien ein Wechsel der Insulintherapie und in welcher Form dieser Wechsel (Änderung des Insulintyps oder des Insulinregimes) durchgeführt wurde.

Beim Übergang von der Behandlungsphase in die Verlängerungsphase wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Somit bestanden aufgrund des Studiendesigns keine gleichen Bedingungen für den Saxagliptin-Arm, bei dem bereits in der Behandlungsphase eine Optimierung der antidiabetischen Therapie durch die Zugabe von Saxagliptin erfolgte, gegenüber dem Vergleichsarm, bei dem keine Optimierung vorgenommen wurde.

Weiterhin ist der Zulassungsstatus bei der Analyse der Daten nicht ausreichend berücksichtigt, da Saxagliptin nicht für die Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz zugelassen ist.

In der Gesamtschau liegen somit keine relevanten Studien für Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin) vor.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen (methodischen) Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

## 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.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen veröffentlichten Patientenzahlen der für die Behandlung mit Gliptinen infrage kommenden Patientengruppen, berücksichtigt der G-BA die in den bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

## 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 Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf)

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren (u.a. Saxagliptin) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP1-basierten Therapie (u.a. Saxagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 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.

Saxagliptin wird einmal täglich 5 mg eingenommen. 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.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Anfangsdosis von Glimepirid in der Monotherapie beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Gemäß Fachinformation<sup>7</sup> 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 Insulindosis 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.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination von Humaninsulin mit Metformin wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH für die Insulintherapie zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden

---

<sup>7</sup> Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Basal, Stand Juli 2012

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 und Lanzetten 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, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten 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**

Die pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb KGaA/ AstraZeneca GmbH haben mit Schreiben vom 15. Juni 2012 eingegangen am 21. Juni 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. August 2012 statt.

Die pharmazeutischen Unternehmer haben am 7. März 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 VerfO des Wirkstoffs Saxagliptin ist der 1. April 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. März 2013 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 zum Wirkstoff Saxagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 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 10. September 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. August 2013 3. September 2013 17. September 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken