



zum Beschlussentwurf 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 15. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin (Onglyza®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
Begründung.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	22
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	23
2.4 Therapiekosten	23
3. Bürokratiekosten	27
4. Verfahrensablauf	27

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 28. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2015 ausgesprochen. Mit Beschluss vom 19. Februar 2015 wurde die Geltungsdauer bis zum 1. Juli 2016 verlängert. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Onglyza® am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 1. Juli 2016 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Saxagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2016 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.

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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin (Onglyza®) gemäß Fachinformation

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

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.²

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.³

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.

³ Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- a) in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- b) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)
- c) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).
- in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (Glitazon), mit oder ohne Metformin:
aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Kombination bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt; eine Dossievorlage ist für diese Kombination nicht erforderlich.
- d) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 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.

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

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, u.a. Acarbose, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor, die ggf. nur einzelne der zuvor genannten Patientengruppen umfassen:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
 - Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),

- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).

Es liegen weiterhin ein Verordnungsausschluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und eine Verordnungseinschränkung der Glinide (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Aus diesem Grund werden diese Wirkstoffgruppen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- risiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe 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. 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. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird 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 Kombi-

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

nation mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen liegen bislang nur für Empagliflozin Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren vor. Der Beschluss zum Zusatznutzen von Empagliflozin trat zum 1. September 2016 in Kraft. Mit diesem Wirkstoff steht für das vorliegende Anwendungsgebiet eine zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar und daher derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Für andere Wirkstoffe im Anwendungsgebiet fehlen Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Zwei-/Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Insulin ± Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Patientengruppenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Saxagliptin erstmalig zum 28. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses von Saxagliptin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten (SAVOR-TIMI 53), die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten der

Langzeitstudie SAVOR-TIMI 53. Im Folgenden werden alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien beschrieben und auch vor dem Hintergrund der Befristungsaufgaben bewertet.

SAVOR-TIMI 53 Studie:

Die doppelblinde, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie SAVOR-TIMI 53 untersuchte die Gabe von Saxagliptin gegenüber Placebo bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie, die je nach Bedarf des Patienten und gemäß regionalen Standards erfolgen sollte. Ziel war es die Nichtunterlegenheit und ggf. Überlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo bezüglich des primären kombinierten Endpunkts MACE⁷ zu zeigen. Die Studiendauer war ereignisgesteuert (1.040 Ereignisse) und betrug insgesamt ca. 3 Jahre⁸. Dabei wurde das erste Eintreten eines Einzelendpunkt-Ereignisses als Ereignis für den kombinierten Endpunkt MACE gewertet.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden 16.492 Patienten ab 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis < 12 % zu Studienbeginn und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung⁹ und / oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁰ eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten konnten therapienaiv oder bereits mit Antidiabetika vorbehandelt sein. Ausgeschlossen waren jedoch Patienten, die mit einer Inkretinbasierten Therapie wie DPP-4-Inhibitoren und / oder GLP-1-Mimetika vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 8280 Patienten auf den Saxagliptin-Arm und 8212 Patienten auf den Kontrollarm randomisiert.

Da in die Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen wurden, sind in der Gesamtpopulation der Studie Patienten mit unterschiedlichen Diabetesstadien und Vergleichstherapien entsprechend der Vorgaben des GBA enthalten. Um diesen Vorgaben zur Einteilung dieser Patientenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu entsprechen, wählt der pharmazeutische Unternehmer post hoc Patienten aus den beiden Behandlungsarmen aus. Dabei selektiert der Unternehmer für die jeweilige Patientenpopulation ausschließlich die Patienten, die die entsprechend vorgegebene Vorbehandlung unter Berücksichtigung des Kreatinin-Clearance-Wertes erhalten haben und schließt jedoch im Saxagliptin-Arm nachfolgend diejenigen Patienten aus, die in ihrer „Standardbehandlung“ die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben. Dadurch bleibt die Randomisierung nicht erhalten und die Strukturgleichheit zwischen den gebildeten Vergleichsgruppen wird aufgehoben und / oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht gegeben¹¹. Insbesondere die fehlende Strukturgleichheit wird auch durch unterschiedliche Patientenzahlen in den jeweiligen Vergleichsgruppen deutlich. Aus den ausgeführten Gründen sind die vorgelegten Ergebnisse als hochverzerrt und nicht interpretierbar anzusehen.

⁷ Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch).

⁸ Es war ursprünglich eine Dauer der Studie SAVOR-TIMI 53 von 5 Jahren vorgesehen. Da die Studiendauer jedoch von der Ereignisrate des primären Endpunkts abhing, wurde bereits mit dem ersten Amendment zum Studienprotokoll vom 17. März 2011 die voraussichtliche Studiendauer auf 4 bis 5 Jahre korrigiert (1 bis 2 Jahre Rekrutierungsphase und 3 Jahre Follow-up-Phase).

⁹ Ischämische Herzerkrankung und / oder periphere Gefäßerkrankung und / oder ischämischer Schlaganfall.

¹⁰ Die Patienten mussten mindestens ein Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) aufweisen und mindestens einen der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen: (a) Dyslipidämie: LDL-C > 130 mg/dl (3,36 mmol/l) und HDL-C < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,30 mmol/l) bei Frauen, (b) Bluthochdruck: Blutdruck > 140/90 mmHg oder > 130/80 mmHg (unter blutdrucksenkender Medikation), (c) aktiver Raucher.

¹¹ Die detaillierte Beschreibung sowie die Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers befindet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung A16-42 des IQWiG vom 29. September 2016.

Da die Aufteilung der Patienten der Studie SAVOR-TIMI 53 in die verschiedenen Patientengruppen aus den genannten Gründen keine validen Aussagen erlaubt, beziehen sich sowohl die nachfolgende Studienbeschreibung als auch die dargestellten Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der Studie.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten im Mittel einen HbA1c-Wert von 8,0 % auf. Bei ca. 60 % lag der HbA1c-Wert dabei unter 8,0 %, bei ca. 40 % darüber. Etwa 78 % der Patienten litten bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung⁹, die übrigen 22 % waren mindestens einem der Risikofaktoren¹⁰ hierfür ausgesetzt.

Vor Studieneinschluss waren 95 % der Patienten mit Antidiabetika vorbehandelt. Die häufigsten antidiabetischen Medikationen waren Metformin (69 %), Insulin (41 %) und Sulfonylharnstoffe (40 %). Weitere Antidiabetika wurden jeweils von weniger als 10 % der Patienten eingenommen.

Etwa ein Fünftel der Studienpopulation brach die Behandlung vorzeitig ab. Nahezu alle Studienteilnehmer wurden mindestens 1 Jahr beobachtet und es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Patienten in Europa und anderen Regionen. Nach 2 Jahren wurden noch ca. 64 % der europäischen Patienten beobachtet.

Die Studie war bzgl. der Fallzahl und dem Design sowohl für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Placebo als auch für den Nachweis der Überlegenheit bezüglich des primären kombinierten Endpunkts („kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ oder „nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)“) ausgelegt. Bei Erreichen der Nichtunterlegenheit sollte zudem die Überlegenheit von Saxagliptin für diesen Endpunkt gezeigt werden.

Etwa 16 % der Studienteilnehmer wiesen eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung auf ($\text{GFR}^{12} \leq 50 \text{ ml/min}$).

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung durfte Metformin nur bei einer GFR über 45 ml/min eingesetzt werden, für Patienten im Bereich zwischen GFR 45 bis 59 ml/min musste die Dosis auf maximal 1000 mg täglich reduziert sein. Diese Anwendungseinschränkung ist während des laufenden Bewertungsverfahrens nochmals angepasst worden¹³, wobei dies vom pharmazeutischen Unternehmer im Bewertungsverfahren nicht mehr berücksichtigt werden konnte. Die Kontraindikation von Metformin besteht daher nur noch bei einer GFR unter 30 ml/min; bei einer GFR über 30 ml/min ist die Metformin-Dosis entsprechend der Nierenfunktion anzupassen.

Aus den Studienunterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen den Zulassungen mit Saxagliptin oder auch Metformin (GFR unter 45 ml/min bzw. unter 30 ml/min) behandelt wurden.

In der Studie SAVOR-TIMI 53 sollte die antidiabetische und kardiovaskuläre Begleitbehandlung der Patienten gemäß regionaler Standards erfolgen und konnte im Studienverlauf jederzeit angepasst werden. Darüber hinaus sollte während der Behandlungsphase Diät und Lebensstil der Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)¹⁴ soll zur Prävention von Folgeerkrankungen ein

¹² Laut Studienprotokoll: estimated glomerular filtration rate, eGFR [ml/min/1.73m²].

¹³ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Anwendung von Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes wird auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgeweitet (3. November 2016) nach positive Opinion des CHMP vom 14. Oktober 2016:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html.

¹⁴ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % (jedoch auch unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Therapiezielen) angestrebt werden. Dabei sollte eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % nur erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils bzw. durch Medikamente erreichbar ist, welche kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) vorweisen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist. In der Studie sollten die HbA1c-Werte und die Nüchternplasmaglukosewerte einmal im Jahr erfasst werden. Da die Studiendauer etwa 3 Jahre betrug, liegen lediglich Daten zum Studienbeginn, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und zum Behandlungsende vor. Im Mittel lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei 8,0 % (SD = 1,4 %). Dabei wiesen etwa 40 % der Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 8,0$ % auf. Diese Ergebnisse deuten für einen Teil der Patienten auf einen weiteren Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie hin. Zu Studienbeginn wurden 95 % der Patienten mit Antidiabetika behandelt, davon erhielten 41 % Insulin. Obwohl für einen Teil der Patienten ein Eskalationsbedarf bestand, erhielten lediglich 6,3 % der Patienten im Kontrollarm eine neu initiierte und längerfristige Insulintherapie, und nur 6,2 % eine längerfristige Insulin-Dosiserhöhung um mindestens 25 %. Es geht jedoch aus dem Dossier weder hervor wie lange die Patienten die neuen Wirkstoffe erhalten haben noch ob und in welchem Umfang die Gabe von Notfallmedikationen zu diesen zusätzlichen Therapien gehörten. Da zum einen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zum Behandlungsende HbA1c-Werte von nur knapp unter 8 % vorwiesen und damit die HbA1c-Werte somit nur geringfügig niedriger als zu Studienbeginn waren und zum anderen die Nüchternplasmaglukosewerte in beiden Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studie leicht anstiegen, bestehen Unsicherheiten, ob in der Studie für einen Teil der Patienten trotz eines bestehenden Eskalationsbedarfs eine ausreichende antidiabetische Therapieoptimierung gewährleistet war.

Demgegenüber könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist laut Fachinformation Saxagliptin nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Andererseits weisen die Daten auch darauf hin, dass für einen Teil der Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten.

Des Weiteren ist den vorliegenden Studienunterlagen nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung der kardiovaskulären Therapie der Patienten im Studienverlauf erfolgte, da unklar ist, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.

Das Verzerrungspotenzial der Studie SAVOR-TIMI 53 wird auf Studienebene als auch für fast alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

Eine konkrete Zuordnung der Daten der SAVOR-TIMI 53 Studie zu den einzelnen Therapiesituationen ist nicht möglich, gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der nachstehenden Erwägungen in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen werden:

Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 16.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten⁷ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses über die Nutzenbewertung von Saxagliptin eingeschätzt, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuel-

len antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Aussagen für die Nutzenbewertung ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.

Zu den Ergebnissen der Studie SAVOR-TIMI 53:

Mortalität

Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität

Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulär-bedingter Tod“ vor. In der Studie traten 420 Todesfälle (5,1 %) im Saxagliptin-Arm und 378 Todesfälle (4,6 %) im Kontrollarm auf. Kardiovaskulär-bedingte Todesfälle traten in den Studienarmen jeweils bei 3,2 % der Patienten auf (Saxagliptin-Arm 269 vs. Kontrollarm 260).

Für die Endpunkte liegt eine Diskrepanz zwischen den Angaben in den Modulen und dem Studienprotokoll vor. Die Ursachen für diese Inkonsistenz gehen aus den Unterlagen nicht zweifelsfrei hervor, jedoch könnten den Auswertungen möglicherweise unterschiedliche Beobachtungszeiträume zugrunde liegen.

Morbidität

Kombinierter Endpunkt MACE

Für den kombinierten Endpunkt „Major Adverse Cardiac Events (MACE)“⁷ liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Insgesamt traten 613 Ereignisse im Saxagliptin-Arm und 609 Ereignisse im Kontrollarm auf (jeweils 7,4 % der Patienten). Des Weiteren zeigen auch die einzelnen Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden 3,5 % der Patienten im Saxagliptin-Arm und 2,8 % der Patienten im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007).

Weitere Morbiditätsendpunkte

Für alle anderen Endpunkte „alle Myokardinfarkte“, „alle Schlaganfälle (ischämisch)¹⁵“, „alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)¹⁵“, „alle Myokardinfarkte¹⁵“, „transitorische ischämische Attacke (TIA)¹⁵“ und „andere zerebrovaskuläre Ereignisse¹⁵“, „Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie“, „andere lokale Behandlung von Retinopathien“, „Beginn einer chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation und/oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von > 6,0 mg/dl“ und „Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Saxagliptin-Arm und dem Kontrollarm. Es ergeben sich daraus weder Vor- noch Nachteile von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Mit dem Fragebogen EQ-5D (VAS) werden Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Der Endpunkt ist der Kategorie Morbidität zuzuordnen.

¹⁵ Dieser Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

Da ein relevanter Anteil (16,9 %) der Patienten in den Auswertungen des Endpunktes „Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)¹⁶“ zum Behandlungsende nicht berücksichtigt wurden, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Es ist unklar, mit welcher Methode und auf Basis welcher Patienten die Berechnung des Effektschätzers erfolgte. Aus diesem Grund liegen für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Die Ergebnisse der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „Abbruch wegen UE“ sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatische Hypoglykämien

Als Ereignisse des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ musste laut des pharmazeutischen Unternehmers sowohl ein Glukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vorliegen und konnten über den gesamten Studienverlauf gemeldet werden. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind auch ohne Vorliegen engmaschiger HbA1c- und Plasmaglukose-Messungen interpretierbar, da in den Studienarmen keine unterschiedlichen Therapiestrategien zur Erreichung eines vordefinierten Therapieziels verfolgt wurden.

Insgesamt traten bei 703 Patienten (8,5 %) im Saxagliptin-Arm und bei 578 Patienten (7,0 %) im Kontrollarm symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Effekt ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; $p < 0,001$). Daraus ergibt sich ein Nachteil von Saxagliptin verglichen zur Kontrollgruppe bezüglich des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Auswertungen des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämien“ vorgelegt. Diese Daten sollten zeigen, dass das vermehrte Auftreten der symptomatischen Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm nicht auf den Wirkstoff Saxagliptin, sondern vielmehr auf eine zusätzliche Behandlung mit insbesondere Sulfonylharnstoffen zurückzuführen ist. Die Bewertung¹⁷ dieser Daten zeigt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen jedoch nicht verwertbar für die Beantwortung dieser Fragestellung sind.

Zum einen gibt es Überlappungen zwischen den vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Subgruppen und es lassen sich aus diesen Angaben auch keine vollständig disjunkten Gruppen bilden, da beispielsweise in den beiden Subgruppen „jegliche SU“ und „jegliche TZD“ Patienten enthalten sind, die mit einem Sulfonylharnstoff (SU) und einem Thiazolidindion (TZD) vorbehandelt wurden. Darüber hinaus wird der Subgruppe „jegliche SU“ keine Auswertung einer Subgruppe „keine SU-Begleitmedikation“ gegenübergestellt. Da diese Subgruppe auch nachfolgend nicht berechnet werden kann, jedoch ein Vergleich dieser Gruppen notwendig gewesen wäre, kann kein Rückschluss des möglichen Behandlungseffekts der Sulfonylharnstoffe auf den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“ gezogen werden.

Zum anderen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppen unvollständig, da sowohl die in den Analysen aufgeführten Patientenzahlen als auch die

¹⁶ Der Gesundheitszustand wurde gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens.

¹⁷ Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie Addendum A16-71 des IQWiG zu den Aufträgen A16-42 und A16-43 vom 16. November 2016.

Anzahl der erfassten symptomatischen Hypoglykämien nicht den Daten des Dossiers entsprechen. Darüber hinaus sind die genauen Patientenzahlen in der Analyse sowie auch die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse in beiden Behandlungsarmen unklar, da wie bereits beschrieben, die analysierten Gruppen nicht disjunkt sind.

Schwere Hypoglykämien, Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien

Der Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ wurde definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glukose-Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien.

Die Ergebnisse der Endpunkte „Schwere Hypoglykämien“ und „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“ sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Pankreatitis

Sowohl im Saxagliptin-Arm als auch im Kontrollarm der Studie SAVOR-TIMI 53 wiesen jeweils 0,3 % der Patienten eine Pankreatitis auf. Damit ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt „Pankreatitis“.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c

Die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI wiesen in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn von 8,0 % auf. Zum Studienende konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Saxagliptin-Arm um 0,33 % und bei Patienten im Kontrollarm um 0,03 % gesenkt werden (MD = -0,31 [95 %-KI -0,35; -0,26]; $p < 0,001$). Der mittlere HbA1c-Wert konnte damit im Saxagliptin-Arm statistisch signifikant mehr gesenkt werden verglichen zum Kontrollarm.

Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der HbA1c-Wert-Reduktion im Saxagliptin-Arm verglichen zum Kontrollarm spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

Körpergewicht

Die Patienten wiesen zu Studienbeginn im Saxagliptin-Arm ein mittleres Körpergewicht von 87,7 kg und im Kontrollarm von 88,1 kg auf. Bis zum Studienende konnte das Körpergewicht im Mittel bei den Patienten in beiden Behandlungsarmen um 0,2 kg gesenkt werden. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit

Der pharmazeutische Unternehmer reicht die Daten der kardiovaskulären Outcome Studie SAVOR-TIMI 53 für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin nach Fristablauf ein, um zum einen die offenen Fragestellungen der Befristung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zu beantworten und zum anderen, um neue Daten für die Herleitung des Zusatznutzens von Saxagliptin darzulegen.

Auch wenn die Aussagekraft der vorgelegten 3-Jahres-Langzeitdaten der Studie SAVOR-TIMI 53 insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert ist, adressiert die Studie die im Erstbeschluss der Nutzenbewertung von Saxagliptin dargelegten offenen Fragestellungen bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie.

Zwar kann aus den bereits ausgeführten Gründen kein Vergleich von Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen vorgenommen werden. Gleichwohl liefert die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund der Dauer, Größe und Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung von Saxagliptin neue Erkenntnisse und wird deshalb als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen, unter der Beachtung, dass nur Patienten mit kardiovaskulärem Risiko^{9,10} untersucht wurden:

Es ergeben sich aus der Studie für den primären Endpunkt MACE⁷ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe für den Endpunkt MACE. Im Saxagliptin-Arm zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zum Kontrollarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) ohne Effektmodifikationen durch die *a priori* definierten Subgruppen Region¹⁸ oder kardiovaskuläre Risikogruppe¹⁹. Zudem wurden häufiger symptomatische Hypoglykämien im Saxagliptin-Arm festgestellt (RR = 1,21 [95 %-KI 1,09; 1,34]; p < 0,001). Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien“. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit stehen die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 den Studien D1680C00001 und D1680L00002 aus dem Erstbeschluss gegenüber.

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin

Für Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie bestehend aus Saxagliptin plus Metformin behandelt werden, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Patienten, die Saxagliptin in Kombination mit Metformin erhalten haben, wurden zwar in der Studie SAVOR-TIMI 53 untersucht, jedoch können keine Aussagen spezifisch für die vorliegende Patientengruppe aus der Studie abgeleitet werden. Aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung der Studie werden die Ergebnisse jedoch in ihrer Gesamtheit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Studie D1680C00001 und D1680L00002

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin die Studien

¹⁸ Regionen: Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa.

¹⁹ Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung: kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren.

D1680L00002 und D1680C00001²⁰ für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination von Metformin und Glimepirid bzw. Glipizid) vor. 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 D1680C00001 des zu bewertenden Wirkstoffes Saxagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, an der ausschließlich ältere Patienten (≥ 65 Jahre) teilgenommen haben, die unter Metformin-Monotherapie nicht ausreichend therapiert waren ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$ bis $\leq 9,0\%$). 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 (≤ 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 ≥ 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 % bis $\leq 10\%$. 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 den beiden Studien, 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 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 (100 - 125 mg/dl¹⁴).

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. Da sich beide Studien bzgl. der Studiendauer und den Einschlusskriterien (hinsichtlich der Diabetesdauer und des HbA1c Ausgangswert) unterscheiden und zudem die Gruppe der über 75-jährigen nur in der Studie D1680L00002 a priori geplant war, erachtet

²⁰ 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.

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

Zu den Ergebnissen der Studien D1680C00001 und D1680L00002:

Mortalität und Morbidität:

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.

In der Studie D1680L00002 wurde der Gesundheitszustand durch den 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.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht erhoben. Eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht möglich.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „Therapieabbrüche wegen UE“, „Pankreatitis“ und „Nierenfunktionsstörungen“ zeigten in den beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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 (0,3 %) vs. 36 (10,0 %); Peto-OR: 0,14; 95 %-KI: [0,07; 0,26]; $p < 0,001$). Auch unter der niedrigsten in der Studie verwendeten Glipizid-Dosis (5 mg) hatten Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien.

Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. 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.

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 (0 vs. 43 (10,0 %); Peto-OR = 0,12; 95 %-KI: [0,07; 0,23]; $p < 0,001$). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Es lagen zum Endpunkt „schwere 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.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c

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) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Die Ergebnisse des Endpunktes zeigen zu Woche 52 bzw. 104 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie D1680L00002 konnte der mittlere HbA1c-Wert im Saxagliptin/Metformin-Arm nicht so stark gesenkt werden wie im Vergleichsarm (Veränderung zu Baseline: -0,44 % vs. -0,64 %; MD = 0,20; 95 %-KI: [0,10; 0,30]). 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 65 bis 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]).

Gewichtszunahme von mindestens 7 %

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.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Saxagliptin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % lagen. Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimepirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Saxagliptin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien nicht abschließend geklärt werden, ob diese nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Demgegenüber stehen nun die Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer Größe, Dauer und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin relevant. Aus den Ergebnissen der Studie geht hervor, dass für den primären Endpunkt „MACE“⁷ zwar keine Vor- oder Nachteile von Saxagliptin bestehen, sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HR = 1,27 [95 %-KI 1,07; 1,51]; p = 0,007) zeigen. Zudem werden die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 für den Endpunkt „bestätigter, nicht schwere Hypoglykämien“ nicht gestützt.

Auf Basis der vorgelegten Daten bestehen durch die Studie SAVOR-TIMI 53 zusätzliche Nachteile in Bezug auf den Zusatznutzen von Saxagliptin, die insbesondere auf die negativen Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund, dass darüber hinaus auch keine weiteren Studien vorliegen, die einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten, ist die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss nicht mehr gerechtfertigt. Dabei wird insbesondere berücksichtigt, dass der G-BA bereits in den Ausführungen zur Befristung des Erstbeschlusses die kardiovaskulären Langzeitdaten als besonders relevant für die Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben hat. Im Rahmen dieser Daten sind durch die jetzt vorliegende SAVOR-TIMI-Studie keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufgetreten. Insgesamt lässt sich daher aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin in der 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

b) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + 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.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie einen indirekten Vergleich mittels der Studien CV181040 und Tovi 1998 vor.

Wie bereits ausgeführt, kann die Studie SAVOR-TIMI 53 nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin der jeweiligen Vergleichsgruppen herangezogen werden. Zusammengenommen ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich durch und zieht dazu die Studien CV181040 (Saxagliptin-Seite) und Tovi 1998 (Komparator-Seite) heran. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Die für den Vergleich herangezogenen Studien sind jedoch 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.

Studie 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.

Fazit:

In der Gesamtschau liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien oder indirekte Vergleiche für von Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin vor.

Ein Zusatznutzen von Saxagliptin für die Patientenpopulation b) ist nicht belegt.

c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff 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.

Begründung:

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die zwei Studien SAVOR-TIMI 53 und D1680L00006 für einen indirekten Vergleich vor.

Wie bereits ausgeführt, kann die Studie SAVOR-TIMI 53 nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin der jeweiligen Vergleichsgruppen herangezogen werden. Zusammengenommen ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

Für einen indirekten Vergleich schließt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien SAVOR-TIMI 53 und D1680L00006 auf der Saxagliptin-Seite ein. Als Brückenkomparator wählt der pharmazeutische Unternehmer Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo), identifiziert jedoch auf der Komparator-Seite keine Studie, die die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem festgelegten Brückenkomparator vergleicht.

Insgesamt liegen somit weder relevante Daten für einen direkten noch einen indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Saxagliptin für die Patientenpopulation c) ist nicht belegt.

d) Zwei-/Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Insulin ± 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.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin zwei direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Studien (CV181057 und SAVOR-TIMI 53) vor.

Studie SAVOR-TIMI 53

Wie bereits ausgeführt, wurden in die SAVOR-TIMI 53-Studie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Auch wenn die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Vergleichsgruppen für die Patientenpopulation d) wahrscheinlich keine fehlende Strukturgleichheit aufweisen, ist jedoch nicht gewährleistet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass die Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung Patienten sind, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist und folglich ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie besteht. Jedoch ist für die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI 53 nur im Saxagliptin-Arm eine Therapieeskalation (mittels Saxagliptin) möglich, wohingegen im Vergleichsarm keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet ist. Aus diesem Grund kann auch für diese Patientenpopulation die Studie nur in Gänze für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin herangezogen

werden. Dabei ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studie SAVOR-TIMI 53 kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie.

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, da zum einen 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 Insulinregime 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 patientenrelevanten 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.

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.

Fazit:

Zusammengenommen 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: 30. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Saxagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA²¹ wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierter 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 derzeit nicht vorgenommen werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.²² 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 Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Saxagliptin wird eine Dosierung von 5 mg einmal täglich sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angenommen.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

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

²¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

²² I.E. = Internationale Einheit.

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.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. 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 „1 – 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation²³ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Für die jeweiligen Patientengruppen kommen folgende Möglichkeiten bzgl. des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien infrage:

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Metformin:

Saxagliptin + Metformin vs. Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin

b) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff:

Saxagliptin + Glibenclamid oder Glimepirid vs. Humaninsulin + Glibenclamid oder Glimepirid

c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin:

Saxagliptin + Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin vs. Humaninsulin ± Metformin

d) Zwei-/Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Insulin ± Metformin:

Saxagliptin + Humaninsulin ± Metformin vs. Humaninsulin ± Metformin

²³ Fachinformation zu Insuman[®] Basal, Stand: Dezember 2013.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Saxagliptin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	1 – 2 x täglich 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag (mg/I.E.)	Menge pro Packung ²⁴ (Tabletten/I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Saxagliptin	5 mg	5 mg	98	365
Metformin ²⁵	1.000 mg	1.000 – 3.000 mg	180	365 – 1.095
Glibenclamid ²⁶ oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	1,75 – 10,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1.095 365
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁷	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3.000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁷	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3.000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 I.E.

²⁴ Jeweils größte Packung.

²⁵ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1.000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1.000 – 3.000 mg.

²⁶ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

²⁷ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg Körpergewicht (KG) („Mikrozensus 2013“).

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (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 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 Saxagliptin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH 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 der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Saxagliptin (5 mg)	145,28 €	136,08 € [1,77 € ²⁸ ; 7,43 € ²⁹]
Metformin ³⁰	18,78 €	16,39 € [1,77 € ²⁸ ; 0,62 € ²⁹]
Glibenclamid ³⁰ oder Glimepirid ³⁰	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € ²⁸ ; 0,31 € ²⁹] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ²⁸ ; 0,47 – 5,66 € ²⁹]
Humaninsulin (NPH-Insulin) ³⁰	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁸ ; 6,22 € ²⁹]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ³⁰	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁸ ; 6,22 € ²⁹]

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

²⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

²⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

³⁰ Festbetrag.

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, Lanzetten und Einmalnadeln 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, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Zu c) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin + Sulfonylharnstoff

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Kosten/Packung ³¹	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	17,90 €	1 – 3	365 – 1.095
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1.095
	Einmalnadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 9. Februar 2016 überprüft und bestätigt.

Am 1. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin beim G-BA eingereicht.

³¹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. November 2016.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2016 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 30. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 statt.

Mit Schreiben vom 10. November 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. November 2016 übermittelt.

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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung sowie Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. November 2016 30. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken