



## 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/Metformin

Vom 15. Dezember 2016

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	3
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten .....	15
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>19</b>

## **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 AstraZeneca GmbH hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Komboglyze<sup>®</sup>) erstmalig zum 15. November 2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt.

In seiner Sitzung am 2. Mai 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 2. Mai 2015 befristet. Mit Beschluss vom 19. Februar 2015 wurde die Geltungsdauer bis zum 1. Juli 2016 verlängert.

Am 1. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin beim G-BA eingereicht.

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](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/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, 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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nicht abgestellt.

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

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) gemäß Fachinformation

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

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

Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.<sup>1</sup>

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

**Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)**

---

<sup>1</sup> Die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin/Metformin.

- b) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

**Humaninsulin + Metformin**

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin 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, Insulinanaloge) 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 oralem 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 Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>.

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

<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.

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 Kombination 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 manifester kardiovaskulärer Erkrankung 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 ist 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) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Begründung:

### Patientengruppenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin erstmalig zum 15. November 2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 2. Mai 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/Metformin 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 fristgemäß zum 1. Juli 2016 ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten der Langzeitstudie SAVOR-TIMI 53.

Die Studien, die bereits für den Erstbeschluss vorlagen, sind allein nicht geeignet, die Fragestellungen aus den Befristungsgründen hinreichend zu beantworten. Folglich lassen sich aus diesen Studien keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren treffen.

Die vorgelegten Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53, die etwa 16.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung<sup>5</sup> und / oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>6</sup> einschloss, sind ebenso nicht geeignet einen Zusatznutzen für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin abzuleiten. Zwar legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Analysen für die Fixkombination vor, die Patienten berücksichtigt, die ausschließlich mit einer Metformindosis  $\geq 1.700$  mg vorbehandelt waren und entsprechend der Zulassung eine Kreatinin-Clearance von über 60 ml/min aufwiesen, allerdings schloss der pharmazeutische Unternehmer im Dossier darüber hinaus Patienten mit weiteren Kontraindikationen gegen Metformin aus. Jedoch geht aus den Unterlagen nicht hervor, welche Kontraindikationen dies sind und wie viele Patienten dies betrifft. Zudem selektiert der Unternehmer im Saxagliptin/Metformin-Arm der Studie diejenigen Patienten, 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 gegeben. 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. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis  $\geq 1.700$  mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. Der Anteil der Patienten der Gesamtpopulation, die entweder kein Metformin oder Metformin in einer Dosierung unter 1.700 mg/Tag erhielten,

---

<sup>5</sup> Ischämische Herzerkrankung und / oder periphere Gefäßerkrankung und / oder ischämischer Schlaganfall.

<sup>6</sup> 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.

lag zwischen 47 % und 65 %, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen, sodass ein Heranziehen der Gesamtpopulation für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist.

In der schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Saxagliptin/Metformin behandelt werden, ohne dabei eine Aufteilung der einzelnen Patientenpopulationen vorzunehmen. Eine derartige Auswertung hätte jedoch auch schon im Dossier vorliegen können um entsprechende Berücksichtigung zu finden. Dessen unbenommen widersprechen die Angaben im Dossier den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Basisdaten dieser gebildeten Saxagliptin/Metformin-Population. Aus diesen Daten lässt sich postulieren, dass für die Selektion dieser Population entweder kein oder ein Grenzwert deutlich unterhalb der angegebenen Kreatinin-Clearance von 60 ml/min gewählt wurde, da für Patienten im Saxagliptin/Metformin-Arm eine minimale Kreatinin-Clearance von 50,1 ml/min und für Patienten im Kontrollarm von 46,5 ml/min vorlag. Insgesamt bleibt aufgrund der widersprüchlichen Angaben unklar, wie genau die vom Unternehmer Saxagliptin/Metformin-Population selektiert wurde und es wird davon ausgegangen, dass die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Daten nicht ausschließlich die Patienten beinhalten, bei denen ein entsprechend zulassungskonformer Einsatz von Saxagliptin/Metformin erfolgte. Aus diesem Grund liegen für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin aus der Studie SAVOR-TIMI 53 keine auswertbaren Daten vor und es können dementsprechend keine Aussagen über diese Population aus der Studie abgeleitet werden.

Insgesamt kann die Studie SAVOR-TIMI 53 damit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.

Nachfolgend werden die vorgelegten Daten ergänzend für die einzelnen Patientengruppen beschrieben:

#### a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin

Für Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie bestehend aus Saxagliptin/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/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die bereits zur Erstbewertung vorliegenden Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Wie bereits ausgeführt, liegen keine auswertbaren Daten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Patienten, die eine entsprechend zulassungskonforme Kombination aus Saxagliptin und Metformin erhalten haben, vor. Darüber hinaus beantworten jedoch die Studien aus dem Erstbeschluss nicht die Fragestellungen der Befristung, sodass diese Daten nicht geeignet sind einen Zusatznutzen im vorliegenden Verfahren abzuleiten.

Dessen unbenommen werden im Folgenden die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergänzend dargestellt, da Auswertungen entsprechend der Zulassung für die Saxagliptin/Metformin Kombination vorliegen.



## **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 D1680L00002 und D1680C00001<sup>7</sup> 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.

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 (HbA1c ≥ 7,0 % bis ≤ 9,0 %). Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 250 bis 4000 mg täglich). bzw. im Kontrollarm 1 – 6 mg Glimepirid 1-mal täglich. Dabei betrug die Anfangsdosis von Glimepirid 1 mg und wurde in den ersten 12 Wochen der Studie (Titrationsphase) in Intervallen von 3 Wochen in Abhängigkeit vom Nüchternblutzuckerwert (≤ 110 mg/dl) aufdosiert.

In der direkt vergleichenden, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie D1680C00001 wurde die Kombination von Saxagliptin/Metformin im Verhältnis zu Glipizid/Metformin untersucht. In der Studie D1680C00001 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis ≥ 1500 mg keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Dabei wurde eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle definiert als HbA1c-Wert über 6,5 %. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis ≤ 10 %. Nach der Randomisierung erhielten Patienten des Interventionsarmes über den gesamten Studienverlauf 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg oder 3000 mg täglich). Die Initialdosis von Glipizid betrug 5 mg zusätzlich zu Metformin und wurde in den ersten 18 Wochen der Studie um jeweils 5 mg in Intervallen von 3 Wochen auf bis zu 20 mg aufdosiert, solange der Nüchternblutglukosewert über 110 mg/dl lag. 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 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/dl)<sup>8</sup>.

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

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (1. Auflage, 4. Version, November 2014).

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 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 Mortalität oder zerebralen Ereignissen der beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 stammen aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen. Für die Zielpopulation ergeben sich bei der Studie D1680L00002 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Studie D1680C00001 lagen für diese Population keine Daten vor.

#### **Lebensqualität**

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

#### **Nebenwirkungen**

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

#### *Hypoglykämien*

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) traten im Saxagliptin/Metformin-Arm gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm statistisch signifikant seltener auf (0 vs. 23 (10,4 %); Peto-OR: 0,12; 95 %-KI: [0,05; 0,27];  $p < 0,001$ ). 10 der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien traten bis Woche 3 - also unter der minimalen in der Studie verwendeten Glipizid-Dosierung (5mg) - auf.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie D1680C00001 verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, tatsächlich nur schwerwiegende Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen oder medizinischen Maßnahmen verbunden waren. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen.

In der Studie D1680L00002 traten insgesamt statistisch signifikant seltener bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl) unter Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin auf (1 (0,5%) vs. 19 (11,1%), Peto-OR: 0,13; 95 %-KI:

[0,05; 0,33];  $p < 0,001$ ). Auch unter der niedrigsten Glimepirid Dosis traten diese Hypoglykämien bereits auf.

Für diese Studie lagen keine Daten zu schweren Hypoglykämien für die Zielpopulation vor. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen.

#### *Therapieabbrüche wegen UE*

In der Studie D1680C00001 gab es bei dem Endpunkt „Therapieabbrüche wegen UE“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Saxagliptin/Metformin-Arm der Studie D1680L00002 brachen statistisch signifikant mehr Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm ab (11 (5,8 %) vs. 3 (1,8 %); RR: 3,30; 95 %-KI: [0,94; 11,63];  $p = 0,049$ ). Dieser Endpunkt ist jedoch nicht valide interpretierbar.

### **Ergänzende Endpunkte**

#### *HbA1c*

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c von Studienbeginn zu Woche 52 sowie Woche 104 für Studie D1680C00001) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. 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: -0,38 % vs. -0,57 %; MD = 0,18; 95 %-KI: [0,03; 0,33]). Primäres Zielkriterium der Studie D1680L00002 war, die Überlegenheit von Saxagliptin/ Metformin in der HbA1c Zielerreichung  $< 7$  % ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid/Metformin nachzuweisen. Das HbA1c  $< 7$  % ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten 37,9 % in der Saxagliptin/Metformin-Gruppe und 38,2 % in der Glimepirid/Metformin-Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant. Für diese Studie wurde eine Interaktion für das Merkmal Alter festgestellt. Bei Betrachtung der Population 65 bis 75 Jahre erreichten 32,1 % der Patienten in der Saxagliptin/ Metformin-Gruppe einen HbA1c  $< 7$  % ohne Hypoglykämie vs. 18,0 % in der Glimepirid/ Metformin-Gruppe (OR: 2,16; 95 %-KI: [1,13; 4,12]), wobei bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In der Population  $\geq 75$  Jahren, findet sich kein stat. signifikanter Unterschied bezüglich des Kriteriums „Erreichen des HbA1c  $< 7$  % ohne Hypoglykämie“. Nach 52 Wochen lag der Unterschied in der Reduktion des HbA1c zwischen den beiden Gruppen bei 0,18 (SE 0,075; 95 %-KI: [0,03; 0,33]).

#### *Gewichtszunahme von mindestens 7 %*

Im Saxagliptin/Metformin-Arm der Studie D1680C00001 hatten statistisch signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Glipizid/Metformin-Arm (2 vs. 17; Peto OR: 0,18; 95 %-KI: [0,07; 0,45];  $p < 0,001$ ).

In Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme von mindestens 7 % ergaben sich in der Studie D1680L00002 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/Metformin 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/Metformin 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 auf einen geringen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist.

Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen.

Zusammengenommen ist ein Zusatznutzen der Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, ist damit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### **b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin**

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

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/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 b) wahrscheinlich keine fehlende Strukturgleichheit aufweisen, ist jedoch nicht gewährleistet, dass die zweckmäßige

Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass 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 derer antidiabetischen Therapie besteht. Jedoch ist für die Patienten in der Studie SAVOR-TIMI nur im Saxagliptin-Arm eine Therapieeskalation (mittels Saxagliptin) möglich, wohingegen im Vergleichsarm keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet ist. Aus diesem Grund, kann diese Teilpopulation der Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin herangezogen werden. Darüber hinaus liegen – wie bereits beschrieben – für die Patienten, die eine entsprechend zulassungskonforme Kombination aus Saxagliptin und Metformin erhalten haben, keine Daten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 vor.

Aussagen zum Zusatznutzen der Fixkombination Saxagliptin/Metformin in dieser Population können aus der Studie nicht abgeleitet werden.

### **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/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen werden.

Ungeachtet der Tatsache, dass der vorgelegte direkte Vergleich nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber Metformin 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.

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

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

### Fazit:

Zusammengenommen kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, 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 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 Komboglyze® (Wirkstoffkombination: Saxagliptin/Metformin) 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/002059/WC500119388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.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 EMA<sup>9</sup> wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-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 derzeit nicht vorgenommen werden kann.

### 2.4 Therapiekosten

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

#### Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.<sup>10</sup> 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.

Komboglyze® ist mit einer Wirkstärke von 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin sowie 2,5 mg Saxagliptin/ 1.000 mg Metformin erhältlich. Aufgrund der Fixdosierung von Saxagliptin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1.700 mg bis 2.000 mg Metformin vorgegeben.

<sup>9</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/03/news\\_detail\\_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

<sup>10</sup> I.E. = Internationale Einheit.

Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg – 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde 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. 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 Fachinformation<sup>11</sup> 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) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:  
Saxagliptin/Metformin + Humaninsulin vs. Humaninsulin ± Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Saxagliptin/ Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	1 - 2 x täglich 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365

<sup>11</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	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 (Tabletten/I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Saxagliptin/ Metformin	2,5 mg/ 850 mg	5 mg / 1.700 mg	196	730
	bzw. 2,5 mg/ 1.000 mg	5 mg / 2.000 mg	196	730
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg  1 - 6 mg	1,75 - 10,5 mg  1 - 6 mg	180  180	182,5 – 1.095  365
Metformin	850 - 1.000 mg	1.700 – 2.000 mg	180	730
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>12</sup>	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) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 I.E.

#### 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 Apothekenver-

<sup>12</sup> Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg Körpergewicht (KG) („Mikrozensus 2013“).

kaufspreisebene 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/Metformin 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/Metformin (2,5 mg/850 mg bzw. 2,5 mg/ 1.000 mg)	145,28 €	136,08 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 7,43 € <sup>14</sup> ]
Glibenclamid <sup>15</sup> oder Glimepirid <sup>15</sup>	14,93 €  16,87 € – 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,31 € <sup>14</sup> ]  14,63 € – 75,10 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>14</sup> ]
Metformin <sup>15</sup>	18,05 € – 18,78 €	15,72 € – 16,39 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,56 € – 0,62 € <sup>14</sup> ]
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>15</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 6,22 € <sup>14</sup> ]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>15</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 6,22 € <sup>14</sup> ]

#### 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, 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

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>15</sup> Festbetrag.

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. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

keine

### **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/Metformin beim G-BA eingereicht. 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 zur Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin 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 Beschlussvor-

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

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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