

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoff))

Vom 1. Februar 2018

#### 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 .....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	8
2.4 Therapiekosten .....	8
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</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 folgenden 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

Am 26. Juni 2017 hat Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten (in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind. Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit anderen Arzneimitteln außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen zur Behandlung des Diabetes. Der G-BA hat den Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff<sup>1</sup> bzw. mit Insulin<sup>2</sup> bereits bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Juli 2017, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

---

1 Beschluss vom 1. Oktober 2013 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/66/#tab/beschluesse>

2 Beschluss vom 15. Dezember 2016 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/246/#tab/beschluesse>

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2017 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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der 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<sup>3</sup> 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 mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

*Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit anderen Arzneimitteln außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen zur Behandlung des Diabetes.*

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff), zusätzlich zu Diät und Bewegung, bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) nicht ausreichend kontrolliert sind, ist:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>4</sup> *oder*

---

<sup>3</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>4</sup> Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit

- Humaninsulin + Liraglutid<sup>4</sup> oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin<sup>4</sup> und Liraglutid<sup>4</sup> gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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 dagegensprechen.

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. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie 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:

- 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),

---

manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

- 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), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist 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).
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).

Es liegen weiterhin ein Verordnungsausschluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und Verordnungseinschränkungen zu schnell wirkenden/lang wirkenden Insulinanaloga, Gliniden, oralen Antidiabetika und Harn- und Blutzuckerteststreifen (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.

Für Liraglutid liegt eine Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (Rapid Report des IQWiG, Auftrag A17-09 vom 23.08.2017) vor.

zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>5,6</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>7</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 und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen.

Darüber hinaus liegen dem Beschluss zu Empagliflozin positive Studienergebnisse in der Zweifachkombination mit Metformin sowie Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Auf Basis der Studie EMPA-REG wurde Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>8</sup> als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis der Vorteile von Liraglutid bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich zu Humaninsulin als zweckmäßig anzusehen ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>8</sup>. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ( $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

---

5 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.

6 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.

7 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

8 Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin<sup>4</sup> oder mit Liraglutid<sup>4</sup> indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin<sup>4</sup> und Liraglutid<sup>4</sup> gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.), insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2, durchgeführt wird.

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**

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 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.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene IMS-Health-Disease-Analyzer-Studie ist mit Unsicherheiten behaftet, da detaillierte Informationen z. B. zu Ein- und Ausschlusskriterien oder Kriterien der Zuordnung zu Therapiestufen in der Disease-Analyzer-Studie der Firma IMS Health für Diabetes mellitus Typ 2 fehlen.

Aus diesem Grund berücksichtigt der G-BA für den vorliegenden Beschluss die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen. Es wird daher für die Therapiesituation „Saxagliptin/Metformin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum außer Insulin“ entsprechend einer Dreifachkombination (außer Insulin) eine Patientenzahl von ca. 77.400 Patienten angegeben. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die angegebene Patientenzahl nicht nur das vorliegende Anwendungsgebiet inkludiert, sondern sich mit der Patientenzahl aus dem Beschluss von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff<sup>1</sup> überschneidet. Dieses Vorgehen 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 Komboglyze® (Wirkstoff: Saxagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Januar 2018):

[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. Januar 2018).

---

<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)

### 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. Bei der Kostendarstellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg – 1.000 mg Metformin/Tablette bei einer 2 mal täglichen Gabe zugrunde gelegt.

Die Gabe von Saxagliptin/Metformin erfolgt in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen), dementsprechend mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Beispielhaft werden jeweils die kostengünstigsten Kombinationspartner Dapagliflozin bzw. Dulaglutid dargestellt. Die empfohlene Dosis von Dapagliflozin als Kombinationstherapie beträgt 10 mg einmal täglich. Dulaglutid wird als Kombinationstherapie 1,5 mg einmal wöchentlich subkutan injiziert (Fertipen).

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 Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

---

10 I.E. = Internationale Einheit.

11 Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Saxagliptin/ Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>SGLT-2-Inhibitor</i>				
Dapagliflozin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>GLP-1-Analoga</i>				
Dulaglutid	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52	52
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Empagliflozin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Liraglutid	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag (mg/I.E.)	Menge pro Packung (Tabletten/I.E./FP <sup>12</sup> )	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E./FP <sup>12</sup> )
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
<i>SGLT-2-Inhibitor</i>				
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	98	365
<i>GLP-1-Analoga</i>				
Dulaglutid	1,5 mg <sup>13</sup>	1,5 mg	12 FP	52 FP
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>14</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>14</sup>	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 I.E.
Metformin	850 - 1.000 mg	1.700 – 2.000 mg	180	730
Empagliflozin	10 mg bzw. 25 mg	10 mg bzw. 25 mg	100	365
Liraglutid	18 mg <sup>15</sup>	1,2 bzw. 1,8 mg	10 FP	25 FP 37 FP

### Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin und 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 Kosten

12 FP = Fertigpen.

13 Trulicity 1,5 mg Injektionslösung: Jeder Fertigpen enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung.

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

15 Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml.

der Insulintherapie wurde Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt. Im Falle dass Metformin und Empagliflozin<sup>4</sup> und Liraglutid<sup>4</sup> gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind, 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)	114,99 €	107,46 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 5,76 € <sup>17</sup> ]
Dapagliflozin	115,64 €	108,08 [1,77 € <sup>16</sup> ; 5,79 € <sup>17</sup> ]
Dulaglutid	304,40 €	286,38 [1,77 € <sup>16</sup> ; 16,25 € <sup>17</sup> ]
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>18</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 6,22 € <sup>17</sup> ]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>18</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 6,22 € <sup>17</sup> ]
Metformin <sup>18</sup>	18,05 € – 18,78 €	15,72 € – 16,39 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 0,56 € – 0,62 € <sup>17</sup> ]
Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg)	192,34 €	180,53 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 10,04 € <sup>17</sup> ]
Liraglutid	570,64 €	537,88 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 30,99 € <sup>17</sup> ]

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

16 Rabatt nach § 130 SGB V.

17 Rabatt nach § 130a SGB V.

18 Festbetrag.

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der diabetologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>19</sup>	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff))				
keine				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,90 €	1 – 3x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	22,80 €	1 – 2x täglich	365 – 730

### Sonstige 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.

<sup>19</sup> 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. Januar 2018.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Nach Erteilung der Positive Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 18. Mai 2017 hat der Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neue Anwendungsgebiet in seiner Sitzung am 22. August 2017 festgelegt.

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 20. Juli 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Juli 2017 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/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Oktober 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2017 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
AG § 35a	17. Oktober 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Dezember 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	19. Dezember 2017 3. Januar 2018 17. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken