

Zusammenfassende Dokumentation

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 1. Februar 2018

Inhalt

A.	Tr	agende Gründe und Beschluss	3
	1.	Rechtsgrundlage	3
	2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
	3.	Bürokratiekosten	14
	4.	Verfahrensablauf	14
	5.	Beschluss	17
	6.	Anhang	22
	6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
В.	Ве	ewertungsverfahren	25
	7.	Bewertungsgrundlagen	25
	8.	Bewertungsentscheidung	25
	8.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
	8.2	Nutzenbewertung	25
		Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen eichstherapie	25
		Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in kommenden Patientengruppen	25
	8.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
	8.2.4	Therapiekosten	25
C.	Do	okumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
	1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
	2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	32
	3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
	4. Angal	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende ben der Offenlegungserklärung	33
	5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	34
	5.1	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH	34
	5.2	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	62

	5.3 e.V.	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller 68	
	5.4	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH	77
D.	Ar	nlagen	80
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	80
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	86

A. Tragende Gründe und Beschluss

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,
- 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 Sulfonylharnstoff¹ bzw. mit Insulin² 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

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 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

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) 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 3 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 <u>außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen</u> 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 + Empagliflozin⁴ oder

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

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

- Humaninsulin + Liraglutid⁴ oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin⁴ und Liraglutid⁴ 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 nichtmedikamentöse 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),

manifester kardiovaskulärer 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 Metfomin; 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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{5,6}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁷.

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 kardiovaskulärer Risikofaktoren⁸ als Teil Medikation zur Behandlung 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 ≥ 50% Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusserkrankung mit klinischer 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 Risikofaktoren⁸. 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 Verschlusserkrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) 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, Antikoagulanzien 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 Empagliflozin⁴ oder mit Liraglutid⁴ indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin⁴ und Liraglutid⁴ 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, Antikoagulanzien 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.

2.1.2 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 Sulfonylharnstoff¹ 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

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 EMA⁹ 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-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

^{9 &}lt;a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news and events/news/2013/03/news detail 001753.jsp &mid=WC0b01ac058004d5c1

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.¹⁰ 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 (Fertigpen).

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 11 liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 l.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der 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 Köpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen "Mikrozensus 2013" Repräsentativstatistik angenommen. Folglich 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.

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 berücksichtiat.

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	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes /	Arzneimittel			
Saxagliptin/ Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
SGLT-2-Inhibitor				
Dapagliflozin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
GLP-1-Analoga				
Dulaglutid	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52	52
zweckmäßige Ve	rgleichstherapie			
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/l.E.)	Menge pro Packung (Tabletten/ I.E./FP ¹²)	Jahresdurchschnitt sverbrauch (Tabletten/I.E./FP ¹
Saxagliptin/ Metformin	2,5 mg/ 850 mg bzw.	5 mg / 1.700 mg	196	730
	2,5 mg/ 1.000 mg	5 mg / 2.000 mg	196	730
SGLT-2-Inhibitor				
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	98	365
GLP-1-Analoga				
Dulaglutid	1,5 mg ¹³	1,5 mg	12 FP	52 FP
zweckmäßige Verg	leichstherapie			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁴	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 l.E.
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁴	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 l.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 ¹⁵	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 Empagliflozin⁴ und Liraglutid⁴ 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 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 € ¹⁶ ; 5,76 € ¹⁷]
Dapagliflozin	115,64€	108,08 [1,77 € ¹⁶ ; 5,79 € ¹⁷]
Dulaglutid	304,40€	286,38 [1,77 € ¹⁶ ; 16,25 € ¹⁷]
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁸	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁶ ; 6,22 € ¹⁷]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁸	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁶ ; 6,22 € ¹⁷]
Metformin ¹⁸	18,05 €- 18,78 €	15,72 € − 16,39 € [1,77 € 16 ; 0,56 € − 0,62 € 7]
Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg)	192,34€	180,53 € [1,77 € ¹⁶ ; 10,04 € ¹⁷]
Liraglutid	570,64€	537,88 € [1,77 € ¹⁶ ; 30,99 € ¹⁷]

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	Anzahl	Verbrauch/Jahr		
	Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff))					
keine						
Zweckmäßige Vergleichsthe	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Humaninsulin (NPH- Insulin) sowie	Blutzucker- teststreifen	17,90 €	1 – 3x täglich	365 – 1.095		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	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.

4. Verfahrensablauf

Nach Erteilung der Positive Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 18. Mai 2017 hat der Unterausschuss Arzneimittel die

¹⁹ 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.

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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie nach Erteilung der Positive Opinion
AG § 35a	17. Oktober 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
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 Stellung-nahmeverfahrens

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

5. Beschluss

Vom 1. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. März 2018 (BAnz AT 23.02.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2017 (BAnz AT 18.01.2017 B2) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Saxagliptin/Metformin

Beschluss vom: 1. Februar 2018 In Kraft getreten am: 1. Februar 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2017):

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 <u>anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln</u> 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 <u>außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen</u> zur Behandlung des Diabetes.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 + Empagliflozin²⁰ oder
- Humaninsulin + Liraglutid⁴ oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin⁴ und Liraglutid⁴ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

²⁰ Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer 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).

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

ca. 77.400 Patienten

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

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

In einer Stellungnahme der EMA²¹ wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jahrestherapiekosten pro Patient Bezeichnung der Therapie Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)) Saxagliptin/Metformin 400.23 € (2,5/850 mg; 2,5/1000 mg) Dapagliflozin²² 402,54 € Dulaglutid 1.240,98 € Summe: Saxagliptin/Metformin + Dapagliflozin 802,77 € Saxagliptin/Metformin + Dulaglutid 1.641,21 € Zweckmäßige Vergleichstherapie

^{21 &}lt;a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news and events/news/2013/03/news detail 001753.js p&mid=WC0b01ac058004d5c1

²² 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €	
Metformin	63,75 € – 66,47 €	
Empagliflozin	658,93 €	
Liraglutid	1.344,70 €- 1.990,16 €	
	Summe:	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	442,74 € – 824,44 €	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ⁴	1.037,92 €- 1.416,90 €	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ⁴	1.723,69 €- 2.748,13 €	
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ⁴ und Liraglutid ⁴ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/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)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	130,67 € – 392,01 € 7,12 € – 21,35 € 83,22 € – 166,44 €		

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 13. März 2018 BAnz AT 13.03.2018 B2 Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Saxagliptin/Metformin

(neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin und Sulfonylharnstoff])

Vom 1. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Februar 2018 (BAnz AT 23.02.2018 B3), wie folgt zu ändern:

1.

In der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2017 (BAnz AT 18.01.2017 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Saxagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2017):

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 die Nummern 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid1 oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin¹ und Liraglutid¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffertlichung ist mit einer qualitzierten elektronischen Sionatur gemäß § 2 Nr. 3 Sionaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite

¹ Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer 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).



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 13. März 2018 BAnz AT 13.03.2018 B2 Seite 2 von 3

- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ca. 77 400 Patienten
- 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/

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 gegebenenfalls geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA² wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitorbasierten 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiel	kosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin/Metformin in Ko Diabetes [außer Insulin und Sulfonylharnstoff])	ombination mit anderen Arzn	neimitteln zur Behandlung des
Saxagliptin/Metformin (2,5/850 mg; 2,5/1 000 mg)	400,23 €	
Dapagliflozin ³	402,54 €	
Dulaglutid	1 240,98 €	
Saxagliptin/Metformin + Dapagliflozin Saxagliptin/Metformin + Dulaglutid	Summe: 802,77 € 1 641,21 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € - 757,97 €	
Metformin	63,75 € - 66,47 €	
Empagliflozin	658,93 €	
Liraglutid	1 344,70 € - 1 990,16 €	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ¹ Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ¹ Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn M information unverträglich oder kontraindiziert oder aufgra ausreichend wirksam sind		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € - 757,97 €	
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand	Lauer-Taxe: 15. Januar 2018)	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin/Metformin in Ko Diabetes [außer Insulin und Sulfonylharnstoff])	ombination mit anderen Arzn	neimitteln zur Behandlung des
keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulin- therapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	130,67 € - 392,01 € 7,12 € - 21,35 € 83,22 € - 166,44 €

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
Die Gabe von Saxagliptin/Metformin erfolgt in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin oder Sulfonylham-stoffen), dementsprechend mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Beispielhaft werden jeweils die kostengünstigsten Kombinationspartner Dapagliflozin bzw. Dulaglutid dargestellt.



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 13. März 2018 BAnz AT 13.03.2018 B2 Seite 3 von 3

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

7. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Juli 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

8. Bewertungsentscheidung

8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

8.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

8.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet - in Kombination mit anderen Arzneseritteelnvour 4 Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes außer Insulin und Sulfonylharnstoff)



Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes außer Insulin und Sulfonylharnstoff)

Steckbrief

- Wirkstoff: Saxagliptin/Metformin
- Handelsname: Komboglyze®
- Therapeutisches Gebiet: Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- Pharmazeutischer Unternehmer: AstraZeneca GmbH

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.08.2017
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.11.2017
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2017
- Beschlussfassung: Anfang Februar 2018
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-08-01-D-306)

- Modul 1 (525,8 kB, PDF)
 - (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2012/2017-07-21_Modul1_Saxagliptin-Metformin.pdf)
- Modul 2 (438,1 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2013/2017-07-21_Modul2_Saxagliptin-Metformin.pdf)

Modul 3 (2,5 MB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2014/2017-07-21_Modul3C_Saxagliptin-Metformin.pdf)

• Modul 4 (1,7 MB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2017/2017-07-21_Modul4C_Saxagliptin-Metformin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (11,1 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2020/2017-08-01_Informationen-zVT_Saxagliptin-Metformin-D-306.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)

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.

Die vorliegende Beratung bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Kombination von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln außer Sulfonylharnstoffen oder Insulin zur Behandlung des Diabetes.

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 + Empagliflozin1 oder
- Humaninsulin + Liraglutid1 oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin1 und Liraglutid1 gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

1 Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer 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).

Stand der Information: Oktober 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet - in Kombination mit anderen Arzn@eitte@nv.bur 4 erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2017 veröffentlicht:

• Nutzenbewertung IQWiG (245,3 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2018/2017-08-01 Nutzenbewertung-IQWiG Saxagliptin-Metformin-D-306.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2017
- Mündliche Anhörung: 11.12.2017
 Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2017 per E-Mail

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V

(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

 Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/

(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Saxagliptin%2FMetformin%20-%202017-08-01-D-306) mit

Betreffzeile Stellungnahme - Saxagliptin/Metformin - 2017-08-01-D-306). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.12.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet - in Kombination mit anderen Arzn@rittednvour404.12.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.11.2012 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/)
- Verfahren vom 01.04.2013 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/66/)
- Verfahren vom 01.07.2016 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/246/)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.12.2017 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (nAWG)

Stand: 04.12.2017

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

32

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	21.11.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	13.11.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2017
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.11.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6			
AstraZeneca GmbH									
Büchner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja			
Rohwedder, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Wilkens, Fr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein			
Schulze, Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein			
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG									
Minarzyk, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Pierzina, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.									
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
MSD SHARP & DOHME GMBH									
Schmid, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Bartmus, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	21. November 2017
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin (Komboglyze) - 2017-08-01-D-306
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
raZeneca möchte im Rahmen des Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V zu dem Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) Stellung nehmen. AstraZeneca ist als zuständiges pharmazeutisches Unternehmen für das Arzneimittel vom Verfahren direkt betroffen. Im vorliegenden Verfahren geht es im Nachgang zu den Nutzenbewertungen von Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) (vgl. G-BA Beschluss vom 02.05.2013, 01.10.2013, 15.12.2016) (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b; G-BA, 2016b) um ein neues Anwendungsgebiet, welches im Juni 2017 zugelassen wurde (EMA, 2017; European Commission, 2017):	
"Komboglyze [®] ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:	
• In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind [].	
Die Indikationserweiterung betrifft nur die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin). Die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Insulin wurde am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt und bereits vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet (G-BA, 2016b). Im vorliegenden Dossier wird demnach nur das Anwendungsgebiet Kombinationsbehandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) betrachtet.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung
		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Astra	aZeneca nimmt zu folgenden Themen Stellung:	
l.	Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet Dreifachtherapie ohne Insulin	
II.	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit kardiovaskulärer Vorerkrankung & Liraglutid+Insulin als zVT	
III.	Jahrestherapiekosten der zVT Liraglutid+Insulin und Empagliflozin+Insulin	
Anwe	tualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im endungsgebiet Dreifachtherapie ohne Insulin	
Anwe		
der v	agliptin/Metformin (Komboglyze®) mit Sulfonylharnstoffen nicht Bestandteil vorliegenden Nutzenbewertung ist:	
	r pU hat abweichend auch die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit onylharnstoffen als Teil der Fragestellung benannt. Die vorliegende	
Bewertung umfasst jedoch nur die Erweiterung des Anwendungsgebiets von		
Saxagliptin/Metformin vom Juni 2017 um Kombinationen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes außer Insulin und		
Sulfonylharnstoff. Kombinationen mit Insulin wie auch mit Sulfonylharnstoff		
	len bereits im Oktober 2012 bzw. Februar 2013 zugelassen und daran chließend bewertet [4-6]. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden	
Bewertung ausschließlich der Teil des Anwendungsgebiets von		
Saxagliptin/Metformin betrachtet, der von der Erweiterung des		
Anwendungsgebiets umfasst ist (siehe Abschnitt 2.7.2.1)." (IQWiG, 2017a).		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von AstraZeneca hat sich im vorliegenden Anwendungsgebiet Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), basierend auf den jüngsten Änderungen der durch den G-BA definierten zVT, ein Aktualisierungsbedarf ergeben, der für das gesamte Anwendungsgebiet (Dreichfachtherapie ohne Insulin) und nicht ausschließlich für die neu zugelassenen Kombinationen mit SGLT2 und GLP-1 zutrifft. Aktualisierung der zVT: • Im Beratungsgespräch vom 24. März 2017 hat der G-BA für den	
Wirkstoff Dapagliflozin in einem analog lautenden Anwendungsgebiet (Kombination von Dapagliflozin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)) neben Metformin+Humaninsulin auch Empagliflozin+Humaninsulin, für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, als zVT definiert. Der G-BA hat sich bei der Definition der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung auf die Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-	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 ²³ bzw. mit Insulin ²⁴ bereits bewertet.
 Studie berufen (G-BA (Wink), 2017). Zudem hat der G-BA am 08.03.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Langzeitstudie LEADER zu Liraglutid im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Ergebnisse der Studie LEADER sollten im Rahmen der Bewertung durch das IQWiG "Erkenntnisse zum Stellenwert von Liraglutid im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Diabetes 	

²³ Beschluss vom 1. Oktober 2013 https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/66/#tab/beschluesse
24 Beschluss vom 15. Dezember 2016 https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/246/#tab/beschluesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mellitus Typ 2 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liefern" (IQWiG, 2017b).	(Wild Vom G-bA ausgeruiit)
Vor dem Hintergrund der bereits bekannten Änderungen zur zVT Empagliflozin+Humaninsulin, sowie im Hinblick auf die zu erwartende Änderung im Rahmen des IQWiG-Berichts zu Liraglutid (IQWiG, 2017b), war es aus Sicht von AstraZeneca notwendig den aktualisierten Informationsstand für die Dreifachtherapie bestehend aus Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) adäquat im Nutzendossier abzubilden. AstraZeneca hat auf eine weitere Segmentierung des Anwendungsgebietes verzichtet und neben den von der Indikationserweiterung betroffenen Kombinationen Saxagliptin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin oder Sulfonylharnstoff), auch die bereits durch den G-BA bewertete Kombination aus Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff erneut dargestellt. Dies begründet sich zum einen aus der nun breiten Definition des Anwendungsgebietes durch die EMA, sowie durch die Empfehlungen des G-BA aus Beratungsgesprächen und der praktizierten Bewertung durch den G-BA im Rahmen weiterer Beschlüsse:	
Im Rahmen der Indikationserweiterung für Saxagliptin/Metformin wurde das Anwendungsgebiet von einer Add-on Behandlung zu Insulin bzw. Sulfonylharnstoff auf eine Add-on Behandlung zu weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) ausgeweitet (EMA, 2017; European Commission, 2017). Hieraus ergibt sich eine breitere Definition des Anwendungsgebietes im Vergleich zum vorherigen Indikationswortlaut gemäß Fachinformation von Saxagliptin/Metformin (AstraZeneca, 2017a).	
Betrachtet man zusätzlich die in Deutschland, sowie international angewandte medizinische Therapiekaskade sowie die Empfehlungen des G-BA in den Beratungsgesprächen (G-BA (Brunschier), 2011; G-BA (Klipper), 2012; G-BA	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung
		(wird vom G-BA ausgefüllt)
BA, 2016b),	14) und bisherigen Beschlüssen (G-BA, 2013a; G-BA, 2016a; G-so unterteilt sich das Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung tin/Metformin wie folgt:	
AWG-A	Zweifachtherapie: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes Kombinationstherapie Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)	
AWG-B	Dreifachtherapie mit Insulin: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 De Kombinationstherapie Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) mit Insulin	
AWG-C	Dreifachtherapie ohne Insulin: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes Kombinationstherapie Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) mit anderer blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	
Aufgrund der für das vorliegende Anwendungsgebiet C (Dreifachtherapie ohne Insulin) maßgeblichen Änderungen hinsichtlich der Definition der zVT, hat AstraZeneca auf eine weitere Segmentierung des Anwendungsgebietes verzichtet, da der Informationsstand zur zVT die verschiedenen Kombinationstherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet (Dreifachtherapie ohne Insulin) gleichermaßen betrifft. Aus Sicht von AstraZeneca ist so eine adäquate Abbildung des derzeit gültigen und für die Nutzenbewertung maßgeblichen Informationstands zur zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet gewährleistet.		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In Bezug auf die benannten Aktualisierungen im Anwendungsgebiet möchte AstraZeneca in der vorliegenden Stellungnahme den aktuell gültigen Informationsstand zu den Kosten der zVT Liraglutid+Insulin und Empagliflozin+Insulin, sowie zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, darstellen:	
II. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit kardiovaskulärer Vorerkrankung & Liraglutid+Insulin als zweckmäßiger Vergleichstherapie	
In seinem ergänzenden Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) führt das IQWiG auf, "dass in den Therapiesituationen, in denen Empagliflozin eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, nun auch Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt" (IQWiG, 2017a).	
Im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA neben Metformin+Humaninsulin auch Empagliflozin+Humaninsulin, für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung , als zVT definiert (G-BA (Wink), 2017). Der G-BA führt dazu die Operationalisierung für eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung der EMPA-REG Outcome-Studie an, laut der mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein müssen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit ≥50% Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusserkrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.	
Hinsichtlich der Angaben zu Liraglutid ist, unter Bezugnahme auf die Angaben des IQWiG im Bericht zu Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) davon auszugehen, dass für die Patienten mit manifester CV-Vorerkrankung (analog	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

zur Empagliflozin Operationalisierung für Liraglutid gemäß den Einschlusskriterien der LEADER Studie) auch Liraglutid+Humaninsulin als zVT infrage kommt.

Im Dossier zu Empagliflozin wurde auf Basis von Daten des IMS® Disease Analyzers ein Anteil von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko von 38,55% errechnet (Boehringer Ingelheim, 2016). Da in die Analyse Patienten mit Herzinsuffizienz aufgenommen wurden, wies der G BA in den Tragenden Gründen zu seinem Beschluss darauf hin, dass hierbei von einer Überschätzung der Population ausgegangen werden muss (G-BA, 2016c). Da keine genauere Angabe zum Anteil von Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung (Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Studie), ohne Patienten die nur an Herzinsuffizienz leiden, vorliegen, kann das Ausmaß der Überschätzung nicht genauer beziffert werden. Demnach wurde im Dossier zu Saxagliptin/Metformin auf die weitere Darstellung der Patientenzahlen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung verzichtet und keine Jahrestherapiekosten für diese Population berechnet. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zu Empagliflozin (G-BA, 2016c; G-BA, 2016d).

In der Studie LEADER zu Liraglutid wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von ≥ 7,0 % und einem Alter von mindestens 50 Jahren eingeschlossen. Bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren musste dabei zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, bei Patienten ab 60 Jahren war das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausreichend. In Bezug auf die Studienpopulation der LEADER Studie wiesen im Interventionsarm 82,1% der Patienten und im Vergleichsarm 80,6% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf, 17,9% der Patienten im interventionsarm und 19,4% der Patienten im Vergleichsarm wiesen mehrere Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung auf (IQWiG, 2017b).

Im vorliegenden Beschluss wurde die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen berücksichtigt. 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 Sulfonylharnstoff¹ überschneidet. Dieses Vorgehen trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Patientenzahlen für "Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung" können im Beschluss nicht angegeben werden, da dies die Datenlage nicht zulässt. Die Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers in der schriftlichen Stellungnahme ist mit Unsicherheiten behaftet. Entsprechend kann der vom pharmazeutischen Unternehmer angebende Anteil dieser Patienten zwischen 13 % und 38 % der Diabetes-Patienten auch nicht berücksichtigt werden.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Angaben zum Anteil an Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung aus EMPA-REG und LEADER unterscheiden sich somit deutlich voneinander. Gleichzeitig möchte AstraZeneca darauf hinweisen, dass im Rahmen retrospektiver Beobachtungsstudien zu SGLT-2 Angaben zur Anzahl der Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung vorliegen. Diese werden im Folgenden dargestellt:	
• Im Rahmen einer großen retrospektiven Beobachtungsstudie (CVD-REAL, (Kosiborod et al., 2017)) mit umfassenden Auswertungen aus Patientenakten und nationalen Registern aus den USA, Norwegen, Dänemark, Schweden, Deutschland und UK konnten 309.056 Patienten (nach Anpassung der Gruppen bezüglich der Baseline-Charakteristika) in die Analyse eingeschlossen werden, die entweder einen SGLT 2-Inhibitor oder ein anderes Antidiabetikum erhielten. Die Exposition für Canagliflozin, Dapagliflozin bzw. Empagliflozin betrug 53%, 42% bzw. 5% der Gesamtexposition. Von den eingeschlossenen Patienten hatten etwa 13% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (Kosiborod et al., 2017).	
 Die Daten der Länder Dänemark, Norwegen, Schweden wurden zusätzlich getrennt ausgewertet ((CVD-REAL Nordic, (Birkeland et al., 2017)). Hier wurden (nach Anpassung der Gruppen bzgl. der Baseline-Charakteristika) 22.830 Patienten, die neu mit einem SGLT 2-Inhibitor behandelt wurden und 68.490 Patienten, die neu mit einem anderen Antidiabetikum behandelt wurden, eingeschlossen. Jeder Patient der einen SGLT 2-Inhibitor einnahm, wurde auf drei Patienten abgestimmt (propensity score), die andere Antidiabetika erhielten. Dabei entfielen 94% der Gesamtexposition für SGLT 2-Inhibitoren auf Dapagliflozin, 5% auf Empagliflozin, 1% auf Canagliflozin. Hierbei wiesen 25% der eingeschlossenen Patienten eine kardiovaskuläre 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung zu Baseline auf (Birkeland et al., 2017).	
• In einer weiteren Auswertung im Zuge der CVD-REAL Nordic Daten, mit Auswertungen für die Länder Norwegen und Schweden (Persson et al., 2017), wurde Dapagliflozin mit DPP 4-Inhibitoren bezüglich des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE: nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und schwere Hypoglykämien verglichen. Hier wurde jeder Patient der neu Dapagliflozin einnahm, auf drei Patienten abgestimmt (propensity score), die neu einen DPP-4-Inhibitor erhielten. Es konnten 10.227 Patienten eingeschlossen werden, die mit Dapagliflozin behandelt wurden und 30.681 Patienten, die einen DPP-4-Inhibitor bekamen. Die beiden Gruppen waren zu Baseline bezüglich Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Erkrankungen ausgeglichen. Etwa 23% der Patienten hatten zu Baseline eine kardiovaskuläre Erkrankung (Persson et al., 2017).	
Die Angaben zum Anteil der Patienten mit CV-Vorerkrankung aus den CVD REAL Publikationen unterscheiden sich deutlich von den Angaben im Dossier zu Empagliflozin (Anteil von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko von 38,55%) (Boehringer Ingelheim, 2016), sowie von den Angaben im Rapid Report des IQWiG zu Liraglutid basierend auf der LEADER Studie (IQWiG, 2017b). Aufgrund der unterschiedlichen Angaben zum Anteil der Patienten mit CV-Vorerkrankung liegen aus Sicht von AstraZeneca keine ausreichend genauen Angaben vor, die für eine allgemeingültige Herleitung der Größe dieser Zielpopulation im Anwendungsgebiet geeignet wären.	
Aufgrund der unterschiedlichen Angaben wird im Rahmen dieser Stellungnahme demnach von einer Spanne für die Population der Patienten mit CV-Vorerkrankung ausgegangen. Als Untergrenze werden die Angaben aus der Publikation von Kosiborod et al., 2017 herangezogen, in der etwa 13%	

Ctollanghorimor. 7 totrazoneta Ombri	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
der eingeschlossenen Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten. Dies begründet sich durch die umfassende Datengrundlage dieser retrospektiven Beobachtungsstudie mit Daten aus Patientenakten und nationalen Registern aus 6 Ländern mit 309.056 eingeschlossenen Patienten. Die Angaben zum Anteil der Patienten mit manifester CV-Vorerkrankung aus der EMPA-REG Studie werden als Anhaltspunkt für eine Obergrenze für die Größe dieser Population herangezogen. Bei den Angaben zur Größe der Population mit CV-Vorerkrankung aus der Studie LEADER ist von einer Überschätzung der Größe der Population mit CV-Vorerkrankung im vorliegenden AWG auszugehen, die durch die entsprechenden Einschlusskriterien der LEADER Studie bedingt ist. Aus diesen Erwägungen ergibt sich für die Population der Patienten mit CV-Vorerkrankung eine Spanne von 13%-38,55%. Bei den vorliegenden Angaben zur Größe der Population ist aufgrund der unterschiedlichen Arten an Publikationen und Einschlusskriterien, insbesondere aber auch aufgrund der Tatsache, dass es sich bei EMPA-REG (analog zur LEADER Studie) um eine RCT mit strikten Einschlusskriterien unter kontrollierten Bedingungen, bei Kosiborod jedoch um eine retrospektive Beobachtungsstudie unter Alltagsbedingungen handelt, von Unsicherheiten hinsichtlich der genannten Spanne auszugehen.	
Aus den Angaben zum Anteil der Patienten mit CV-Vorerkrankung ergeben sich, basierend auf den Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Saxagliptin/Metformin zur gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet (AstraZeneca, 2017b), sowie für die dargestellten Kombinationsmöglichkeiten (Variante 1-3), folgende Spannen für die Anzahl der Patienten mit CV-Vorerkrankung:	
 Alle Patienten der Zielpopulation (maximale Population: 130.794 bis 142.566 Patienten in der ZP): davon 17.003 bis 54.959 mit CV- Vorerkrankung 	
o Variante 1 - Kombination mit Sulfonylharnstoff (97.701 bis	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
106.646 Patienten in der ZP): davon 12.701 bis 41.112 mit CV- Vorerkrankung	,
 Variante 2 – Kombination mit SGLT-2 (12.684 bis 14.022 Patienten): davon 1.649 bis 5.405 mit CV-Vorerkrankung 	
 Variante 3 – Kombination mit GLP-1 (11.190 bis 13.004 Patienten): davon 1.455 bis 5.013 mit CV-Vorerkrankung 	
Bei der Berechnung der Untergrenze der Patienten mit CV-Vorerkrankung wurde jeweils die Untergrenze (13%) zu den Angaben des Anteils der Patienten mit CV-Vorerkrankung (basierend auf Kosiborod et al., 2017) mit der Untergrenze der Patienten in der gesamten Zielpopulation (siehe Angaben in Modul 3 des Komboglyze Dossiers), multipliziert. Analog berechnet sich die Obergrenze der Spanne zur Anzahl der Patienten mit CV-Vorerkrankung aus der Obergrenze des Anteils der Patienten mit CV-Vorerkrankung (38,55%) (gemäß EMPA-REG Studie), multipliziert mit der Obergrenze der Patienten in der gesamten Zielpopulation (siehe Angaben in Modul 3 des Komboglyze Dossiers).	
III. Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Liraglutid+Insulin und Empagliflozin+Insulin Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Empagliflozin+Insulin für Patienten mit manifester CV-Vorerkrankung als mögliche zVT neben Metformin+Insulin angesehen (G-BA (Wink), 2017). Zudem ist auf Basis der Angaben des IQWiG im Bericht zu Komboglyze auch Liraglutid in Kombination mit Insulin als zVT neben Metformin+Insulin und Empagliflozin+Insulin anzusehen (IQWiG,	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,
2017a). Die Jahrestherapiekosten für die zVT Metformin+Insulin wurden im	Humaninsulin + Metformin oder

Allgemeine Anmerkung

Nutzendossier zu Komboglyze dargestellt (AstraZeneca, 2017b). Im Folgenden werden die Kosten für die Kombinationen Empagliflozin+Insulin, sowie für Liraglutid+Insulin dargestellt.

Die Darstellung der Kosten für die zVT bestehend aus Empagliflozin+Insulin, sowie für Liraglutid+Insulin, bei Patienten mit manifester CV-Vorerkrankung erfolgt auf Basis der Kosten pro Packung gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017) nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte als Jahrestherapiekosten pro Patient. Auf eine weitere Darstellung der Jahrestherapiekosten für die GKV wird aufgrund der unsicheren Angaben zum Anteil der Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet verzichtet.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient (in Euro) für die zVT bestehend aus Empagliflozin+Insulin sowie für Liraglutid+Insulin errechnen sich wie folgt:

Für die Berechnung der Kosten von Empagliflozin und Liraglutid wurden zunächst die Packungspreise gemäß Lauer-Taxe abgebildet (Lauer-Taxe, 2017) und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Anschließend wurde gemäß gültiger Fachinformation die Tagesdosis pro Patient ermittelt. Die empfohlene Anfangsdosis von Empagliflozin beträgt 10 mg einmal täglich (Lilly, 2017). Je nach Verträglichkeit und Nierenfunktion kann die Dosis auf 25 mg/Tag erhöht werden. Bei Liraglutid beträgt die tägliche Anfangsdosis 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

- Humaninsulin + Empagliflozin²⁵ oder
- Humaninsulin + Liraglutid²⁵ oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin²⁵ und Liraglutid²⁵ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.²⁶ 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.

²⁵ Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer 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).

26 LF. = Internationale Finheit.

Allgemeine Anmerkung

Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann basierend auf dem Behandlungserfolg nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen (Novo Nordisk, 2017). Für die Berechnung der Kosten werden jeweils die größten bzw. preisgünstigsten verfügbaren Packungsgrößen herangezogen. Da es sich bei Typ 2 Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung mit andauernder Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden.

1) Kosten pro Packung

Kosten für Liraglutid

- 10 Pens à 3 mL (6 mg/mL): 570,64 € → 537,88 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
 - o Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Kosten für Empagliflozin

- Empagliflozin 10 mg: Packung mit 100 Tabletten à 10 mg: 192,34 € → 180,53 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
- Empagliflozin 25 mg: Packung mit 100 Tabletten à 25 mg: 192,34 € → 180,53 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
 - o Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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 Fachinformation²⁷ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der 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 Köpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik ..Mikrozensus 2013" angenommen. Folalich 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 lieaen kann. für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

²⁷ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)

Kosten für Insulin

- Packung mit 5 Durchstechflaschen à 10 ml (100 lE/ml): 137,97 € (FB)
 → 136,20 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
 - Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Kosten pro Leistung in Euro):
 - Insulin-Applikation: Nadeln → 0,228 €
 - Blutzuckermessung: Teststreifen → 0,358 €
 - Blutzuckermessung: Lanzetten → 0,019 €

Für die Berechnung der Kosten von Insulin wurden, analog zum Vorgehen im Dossier zu Saxagliptin/Metformin, Festbeträge entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren zur Errechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet. Die Kosten für Insulin wurden anhand der für 2017 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2017).

Empagliflozin

Die Kosten für Empagliflozin betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 100 Tabletten (N3, 10 mg und 25 mg) 192,34 € gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017). Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 143,44 € Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01. April 2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01. Januar 2015

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

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 (hier nur zweckmäßige Vergleichstherapie):

Bezeichnu ng der Therapie	Behandl ungs- modus	Anzahl Behandlun gen pro Patient pro Jahr	Behandlun gsdauer je Behandlun g (Tage)	Behand lungs- tage pro Patient pro Jahr
zweckmäßig	e Vergleich	stherapie		
Human- insulin	1 - 2 x täglich	kontinu- ierlich	365	365

Stellunghenmer: Astrazeneca GmbH	1					
Allgemeine Anmerkung	E	Ergebnis nach Prüfung				
	(\	(wird vom G-BA ausgefüllt)				
1,77 € (§ 130 SGB V). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurde deshalb der Betrag von 1,77 € als Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich		(NPH- Insulin)				
derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 192,34 €10,04 €1,77 €=180,53 € Liraglutid Die Kosten für Liraglutid betragen als Apothekenabgabepreis für 10 Pens à 3		Konvention elle Insulin- therapie (Misch-	1 - 2 x täglich	kontinu- ierlich	365	365
mL (6 mg/mL) 570,64 € gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017). Dies		insulin)				
berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 442,66 € Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01. April 2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01. Januar 2015 1,77 € (§ 130 SGB V). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurde deshalb der Betrag von 1,77 € als Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 570,64 € 30,99 € 1,77 €=537,88 €		Metformin	2 x täglich	kontinu- ierlich	365	365
		Empagli- flozin	1 x täglich	kontinu- ierlich	365	365
		Liraglutid	1 x täglich	kontinu- ierlich	365	365
2) Jahresdurchschnittsverbrauch						
Anschließend wurde, basierend auf den Angaben zur empfohlenen Tagesdosis, der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient anhand der jährlich benötigten Tablettenzahl bzw. Einheitenzahl berechnet. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden.		√erbrauch (hi	er nur zwe	<u>ckmäßige Ve</u>	<u>rgleichsthei</u>	rapie):
Da die große Anzahl an möglichen Insulin-Dosierschemata die Vergleichbarkeit erschwert, wurden für die Berechnungen vereinfachende						

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Annahmen getroffen. Für den durchschnittlichen Insulinbedarf wird basierend auf der Fachinformation zu Insulin 0,5 IE bis 1 IE je Kilogramm Körpergewicht pro Tag angesetzt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013). Anhand des durchschnittlichen Körpergewichts der deutschen Bevölkerung in Höhe von 76,3 kg (Statistisches Bundesamt, 2017) lässt sich der Insulinbedarf für die zu behandelnden Patienten berechnen. Dementsprechend liegt der Insulinbedarf		Bezeich- nung der Therapie	Wirk- stärke	Dosis/ Tag (mg/ I.E.)	Menge pro Packung (Tabletten/ I.E./FP ²⁸)	Jahresdurch- schnittsver- brauch (Tabletten/I.E./ FP ¹²)
gemäß Fachinformation und Gewicht in konservativer Schätzung bei 38,15 IE bis 76,3 IE pro Tag (vergl. hierzu auch Angaben in Modul 3 des Dossiers zu		zweckmäß	sige Vergle	ichstherap	ie	
Saxagliptin/Metformin). Liraglutid:		Humanin sulin (NPH- Insulin) ²⁹	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 l.E.
 1x täglich subkutane Injektion zwischen 1,2 mg und 1,8 mg (365 Injektionen) Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Anzahl pro Patient pro Jahr): keine Empagliflozin: 	·):	Konventionelle Insulintherapie (Mischintherapie)	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13.924,75 – 27.849,50 l.E.
1x täglich je eine Tablette à 10 mg bis 25 mg (365 Tabletten)		sulin) ¹⁴				
 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Anzahl pro Patient pro Jahr): keine 		Metformin	850 - 1.000 mg	1.700 – 2.000 mg	180	730
Insulin:		Empagli- flozin	10 mg bzw.	10 mg bzw.	100	365
365 Tage à 38,15 IE-76,3 IE =13.924,75 IE bis 27.849,5 IE (DDD=40 IE; FI:						

²⁸ FP = Fertigpen.
29 Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg Körpergewicht (KG) ("Mikrozensus 2013").

Stellunghenmer: Astrazeneca Gmbn			
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung		
	(wird vom G-BA ausgefüllt)		
0,5—1 IE/kg Körpergewicht)	25 mg 25 mg		
 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Anzahl pro Patient pro Jahr): 	Liraglutid 18 mg 1,2 10 FP 25 FP		
 o Insulin-Applikation: Nadeln (Täglich 1-2x; bei Basalinsulin+OAD mind.1x täglich) → 365-730 	30 bzw. 37 FP 1,8 mg		
 ○ Blutzuckermessung: Teststreifen (Täglich ca. 1-3x) → 365- 1.095 	Kosten:		
o Blutzuckermessung: Lanzetten (Täglich ca. 1-3x) → 365-1.095	Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin und Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der		
3) Kosten pro Patient pro Jahr	Festbetrag zugrunde gelegt. Für die Berechnung der		
Aus den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde anhand der benötigten Tablettenzahl, bzw. Einheiten pro Jahr die Anzahl an benötigten Packungen pro Jahr errechnet. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient wurden schließlich die oben aufgeführten Packungspreise mit der Anzahl an benötigten Packungen/Einheiten pro Jahr multipliziert, sodass sich für Insulin, Empagliflozin, und Liraglutid folgende Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben:	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		
<u>Liraglutid</u> : 1.308,84 €- 1.963,26 €	Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine	vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für die Kosten der Insulintherapie wurde Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.		
Empagliflozin: 658,93€	Im Falle dass Metformin und Empagliflozin ⁴ und Liraglutid ⁴		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine	gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht		

³⁰ Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Insulin</u> : 379,31 €758,62 €	ausreichend wirksam sind, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer
 zusätzliche GKV-Leistungen: 220,83 €579,26 € (min-max) 	konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer
o Summe: 600,14€1.337,88€	Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.
Exemplarisch für Insulin:	Basaiirisuiiri) zugruriue gelegt.
Packungsgröße: 5.000 IE (5 Durchstechflaschen à 10 ml, 100 IE/ml)	Kosten und Jahrestherapiekosten der Arzneimittel siehe
Kosten pro Packung (5.000 IE): 136,20 €	Antwort auf Seite 55 zum Punkt "Jahrestherapiekosten".
Benötigte Anzahl an Einheiten pro Patient und Jahr: zwischen 13.924,75 IE und 27.849,5 IE	
Benötigte Packungen (à 5.000 IE) pro Jahr und Patient: 2,78 bis 5,57	
Die Medikamentenkosten für Insulin betragen demnach (ohne Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen) zwischen 379,31 € und 758,62 € pro Patient und Jahr.	
In der Summe ergeben sich somit folgende Spannen für die Jahrestherapiekosten pro Patient für die zVT Liraglutid+Insulin und Empagliflozin+Insulin:	
 Liraglutid + Insulin: 1.908,98 €- 3.301,14 € 	
• Empagliflozin + Insulin: 1.259,07 €- 1.996,81 €	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.20	3.2.3 Kosten "Der pU gibt die Kosten für Saxagliptin/Metformin korrekt gemäß der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.07.2017 wieder. Die Kosten zum Stand 15.07.2017 sind jedoch günstiger. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt."	Kosten für Saxagliptin/Metformin siehe nachfolgender Punkt auf Seite 55 (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018).
	Position AstraZeneca: Die zum 15.07.2017 vorgenommene Preisabsenkung für Komboglyze® wurde im Nutzendossier zu Saxagliptin/Metformin noch nicht berücksichtigt.	
	Die Kosten für Komboglyze® betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 196 Tabletten (N3) 114,99 € gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe November, 2017). Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 82,26 € pro Packung. Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01.04.2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Der Herstellerrabatt beläuft sich demnach in diesem Fall auf 5,76 € Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01. Januar 2015 1,77 € (§ 130 SGB V). Für die Berechnungen	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
	Otolianghamine this Degrandang Sowie Vorgeschlagene Anderding	
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt	
	und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	in diesem Dossier wurden deshalb 1,77 € als Wert berücksichtigt.	
	Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 114,99 €	
	- 5,76 € - 1,77 € = 107,46 € pro Packung (196 Tabletten).	
	Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten, Packung mit 196	
	Tabletten: 107,46€ (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener	
	Rabatte)	
	 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine 	
	Kosten pro Patient pro Jahr	
	Packungsgröße: 196 Tabletten	
	Kosten pro Packung (196 Tabletten): 107,46 €	
	Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 365-730 Tabletten	
	Benötigte Packungen (N3 mit 196 Tabletten) pro Jahr und Patient: 1,86 bis 3,72	
	Jahrestherapiekosten pro Patient: zwischen 200,12 € und 400,23 € pro Patient und Jahr.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.21	"Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin plus Metformin, Humaninsulin plus Empagliflozin sowie der Monotherapie mit Humaninsulin (wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation unverträglich oder	Es ergeben sich folgende Kosten der Arzneimittel (Stand Laue Taxe: 15.01.2018):
	kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind) sind trotz der teilweise fehlenden Berücksichtigung der Herstellerrabatte in der Größenordnung plausibel." Position AstraZeneca: Festbeträge wurden – wo verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Errechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet. Die Kosten für Insulin, Metformin und Sulfonylharnstoff wurden anhand der für 2017 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2017). Die ab 2014 verbindlichen, neuen Modulvorgaben des G-BA	Bezeichnung der Therapie Kosten (Apothekena bgabepreis) Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		Saxagliptin/Metformin (2,5 mg/850 mg bzw. 2,5 mg/1.000 mg) 114,99 € [1,77 € ³¹ ; 5,76 € ³²]
		Dapagliflozin 115,64 € 108,08 [1,77 € ¹⁶ ; 5,79 € ¹⁷]
		Dulaglutid 304,40 € 286,38 [1,77 €¹6; 16,25 €¹7]
	für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: "Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden." Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich	Humaninsulin (NPH-Insulin) ³³ 89,64 € 81,65 € [1,77 $\ensuremath{\in}^{16}$; 6,22 $\ensuremath{\in}^{17}$]

³¹ Rabatt nach § 130 SGB V. 32 Rabatt nach § 130a SGB V. 33 Festbetrag.

	Totalinoi. 7 otto201000 Ombit	T	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
	die Festbeträge und nicht ein eventuell günstigeres Einzelpräparat angegeben. Für Arzneimittel mit Festbetrag nach § 35 oder § 35a SGB V gilt auf der Basis von § 130a Abs. 3 SGB V kein Abschlag nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Zwar kann für festbetragsgeregelte Substanzen dennoch nach § 130a Abs. 3b SGB V ein 10%-iger Abschlag anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch die Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. Wie in Modul 3 dargestellt, fällt für die überwiegende Mehrheit der in Frage kommenden Produkte kein Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an. Bei der Kostenberechnung für die zweckmäßige		
		18.78 € [1.77 € 6.0 56 € - 0.62]	
		(10 mg bzw. 25 mg) [1.77 € ¹⁶ : 10.04 € ¹⁷]	
	Vergleichstherapie ist dieser Rabatt daher nicht anzurechnen.	Liraglutid 570,64 € 537,88 € [1,77 € ¹⁶ ; 30,99 € ¹⁷]	
		Es ergeben sich entsprechend folgende Jahrestherapiekosten: Jahrestherapiekosten:	
		Bezeichnung der Therapie Jahrestherapiekosten pro Patient	
		Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff))	n

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Saxagliptin/Metformin 400,23 € (2,5/850 mg; 2,5/1000 mg)	
		Dapagliflozin ³⁴ 402,54 €	
		Dulaglutid 1.240,98 €	
		Summe:	
		Saxagliptin/Metformin + 802,77 € Dapagliflozin	
		Saxagliptin/Metformin + 1.641,21 € Dulaglutid	
		Zweckmäßige Vergleichstherapie	
		Humaninsulin (NPH-Insulin) 378,99 €- 757,97 €	
		Metformin 63,75 € - 66,47 €	

³⁴ 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Empagliflozin	658,93 €
		Liraglutid	1.344,70 €- 1.990,16 €
			Summe:
		Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	442,74 € – 824,44 €
		Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ⁴	1.037,92 €- 1.416,90 €
		Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ⁴	1.723,69 €- 2.748,13 €
		. •	gemäß Fachinformation unverträglich rund eines fortgeschrittenen Diabetes
		Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 € vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe:

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		15.01.2018)

Literaturverzeichnis

- (1) AstraZeneca GmbH 2017a. Fachinformation Komboglyze® (Metformin+Saxagliptin), Stand 06/2017.
- (2) AstraZeneca GmbH 2017b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) (neues Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes außer Insulin und Sulfonylharnstoff) Modul 3C. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/302/ [Zugriff am: 02.11.2017].
- (3) Birkeland, K. I., Jorgensen, M. E., Carstensen, B., Persson, F., Gulseth, H. L., Thuresson, M., et al. 2017. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(9), 709-17.
- (4) Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Empagliflozin (Jardiance®) (erneute Nutzenbewertung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/ [Zugriff am: 02.11.2017]
- (5) EMA. 2017. CHMP: Summary of opinion (post authorisation) Komboglyze. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002059/WC500228076.pdf [Aufgerufen am 14.06.2017].
- (6) European Commission 2017. Commission implementing decision (26.06.2017) amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)8840(final) for "Komboglyze saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use.
- (7) G-BA. 2013a. Tragende Gründe 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 (neues Anwendungsgebiet). 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_TrG.pdf [Aufgerufen am 02.11.2017].
- (8) G-BA. 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin/Metformin. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 02.11.2017].
- (9) G-BA. 2016a. Tragende Gründe 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. 15. Dezember 2016. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15 AM-RL-XII Saxagliptin D-243 TrG.pdf [Aufgerufen am 02.11.2017].
- (10) G-BA. 2016b. Tragende Gründe 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. 15. Dezember 2016. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15 AM-RL-XII Saxagliptin-Metformin D-244_TrG.pdf [Aufgerufen am 02.11.2017].
- (11) G-BA. 2016c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM -RL) in Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin, 1. September 2016.

- Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII Empagliflozin D-214 TrG.pdf [Aufgerufen am 02.11.2017].
- (12) G-BA. 2016d. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin, 1. September 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf [Aufgerufen am 02.11.2017].
- (13) G-BA (Brunschier) 2011. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-020, Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus.
- (14) G-BA (Löbker) 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-081, Saxagliptin+Metformin.
- (15) G-BA (Wink) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß, § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-017, Dapagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.
- (16) G-BA (Klipper) 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- (17) GKV-Spitzenverband 2017. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname (Stand 01.06.2017).
- (18) IQWiG. 2017a. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes außer Insulin und Sulfonylharnstoff). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2018/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Saxagliptin-Metformin-D-306.pdf [Aufgerufen am 01.11.2017].
- (19) IQWiG. 2017b. IQWiG-Berichte Nr. 530 Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid Rapid Report [A17-09], August 2017. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf [Aufgerufen am 02.11.2017].
- (20) Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Holl, R. W., et al. 2017. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation, 136(3), 249-59.
- (21) Lauer-Taxe 2017. Auszüge aus der Lauer-Taxe (Stand: 01. November 2017).
- (22) Lilly. 2017. Fachinformation Jardiance® (Empagliflozin), Stand 01/2017.
- (23) Novo Nordisk AS. 2017. Fachinformation Victoza® (Liraglutid), Stand 07/2017.
- (24) Persson, F., Nystrom, T., Jorgensen, M. E., Carstensen, B., Gulseth, H. L., Thuresson, M., et al. 2017. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. Diabetes Obes Metab.
- (25) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2013. Fachinformation Insuman[®] Basal (Insulin human), Stand 12/2013.
- (26) Statistisches Bundesamt. 2017. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Ergebnisse des Mikrozensus 2013. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html [Aufgerufen am 02.11.2017].

5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	13.11.2017
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin – Komboglyze®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	Binger Str. 173
	55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.11.2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (IQWiG, 2017).	
Saxagliptin/Metformin ist angezeigt im neuen Anwendungsgebiet "Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind" (EMA, 2017a).	
Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis "Zusatznutzen nicht belegt" (IQWiG, 2017).	
Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes (EMA, 2017b; EMA, 2017c). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.	
BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Saxagliptin/Metformin.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung	
Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.	
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [2] EMA. 2017b. Jardiance Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_--_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf [Aufgerufen am 07.11.2017].
- [3] EMA. 2017c. Synjardy Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf [Aufgerufen am 07.11.2017].
- [4] IQWiG. 2017. IQWiG Berichte Nr. 554: Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V,. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A17-33_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf [Aufgerufen am 07.11.2017].

5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2017
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) neues AWG
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.	
Saxagliptin/Metformin ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus zu verbessern, u.a. in Kombination mit anderen Arzneimitteln einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.	
Gegenstand der Nutzenbewertung war die Anwendungsgebietserweiterung der Kombination von Saxagliptin/Metformin mit anderen Arzneimitteln außer Sulfonylharnstoffen oder Insulin.	
Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Humaninsulin plus Metformin, Humaninsulin plus Empagliflozin, Humaninsulin plus Liraglutid, sowie Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin und Liraglutid ungeeignet sind. Der G-BA erweiterte damit die bisherige zweckmäßige Vergleichstherapie um weitere Kombinationen mit Empagliflozin und Liraglutid, allerdings ausschließlich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Diese Erweiterung geschah möglicherweise unter dem Eindruck der positiven	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnisse der OUTCOME-Studien zu diesen Wirkstoffen (EMPA-REG und LEADER). Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Nach Aussagen des IQWiG wurden keine Daten vorgelegt, da keine direktvergleichenden Studien gegenüber Humaninsulin plus Metformin identifiziert werden konnten.	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent Der G-BA hat Humaninsulin plus Metformin, Humaninsulin plus Empagliflozin, Humaninsulin plus Liraglutid, sowie Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin und Liraglutid ungeeignet sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA erweiterte damit die bisherige zweckmäßige Vergleichstherapie um weitere Kombinationen mit Empagliflozin und Liraglutid, allerdings ausschließlich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bei gleichzeitiger Gabe mit weiteren Medikationen zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenkern.	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 ³⁵ oder • Humaninsulin + Liraglutid ⁴ oder • Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ⁴ und Liraglutid ⁴ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
Die vom G-BA veröffentlichten "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" enthalten zwar Angaben zur	Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

35 Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer 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).

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine	Anmerkung
, angonnomio	, a minoritaring

Recherchestrategie sowie zu den Ergebnissen dieser Recherche. Die Herleitung und abschließende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird jedoch nicht hinreichend erklärt bzw. begründet. Deshalb ist auch nicht nachvollziehbar, wie der G-BA zur Einschätzung des ZVT Status der weiteren Humaninsulin-Kombinationen mit Empagliflozin sowie Liraglutid plus weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gelangt ist.

Um die Entscheidung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besser nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA bei Veröffentlichung der Nutzenbewertung zusammen mit den "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zur Verfügung gestellt werden.

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

- 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 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 mehrere 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 (keine konkrete Aufzählung).

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl ^{36,37} . Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt ³⁸ .
	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 ³⁹ 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 ≥ 50% Stenose,

³⁶ 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.

³⁷ 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.

³⁸ 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

³⁹ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusserkrankung 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 ⁸ . 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 Verschlusserkrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin ⁴ oder mit Liraglutid ⁴ indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin ⁴ und Liraglutid ⁴ 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, Antikoagulanzien 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	21.11.2017
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes außer Insulin und Sulfonylharnstoff): 2017-08-01-D-306
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20-21	Anmerkung: Wir unterstreichen die Bewertung des IQWIG bezüglich zusätzlicher Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Humaninsulin: S. 20: "Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden". S. 21: "Konsequenterweise sollten für die Anwendung mit Humaninsulin neben den Blut-zuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch die Kosten für Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen gemäß der Fachinformation berücksichtigt werden".	Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Saxagliptin/Metformin (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Dezember 2017 von 13.00 Uhr bis 13.15 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im 35a-Verfahren, neues Anwendungsgebiet Saxa/Met in Kombination zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 25.Oktober 2017, zu der AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, Boehringer Ingelheim, MSD SHARP & DOHME und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben. Leider haben wir keine Stellungnahmen aus der klinischen Praxis, die für uns insofern interessant gewesen wären, als wir sehr gerne heute auch über die zVT und die Änderung der zVT mit Klinikern diskutiert hätten. Aber das hat sich insoweit erledigt, als sich auch für die heutige mündliche Anhörung keine Kliniker bereitgefunden haben, an ihr teilzunehmen.

Ich muss für das Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Ich stelle fest, dass da sind: Frau Dr. Büchner, Frau Rohwedder, Herr Schulze und Frau Wilkens für AstraZeneca, für Boehringer Frau Minarzyk und Frau Pierzina, für MSD SHARP & DOHME Herr Dr. Bartmus und Frau Schmid und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Sie waren heute Morgen auch schon da, und sind zwischenzeitlich auch eingetroffen.

Ich würde Ihnen, Frau Dr. Büchner, die Möglichkeit geben, einleitend einige Bemerkungen zur Dossierbewertung des IQWiG zu machen, sofern Sie es wünschen. Dann würden wir aus meiner Sicht eine ganz kurze Frage-Antwort-Runde anschließen, weil wir doch relativ wenige Diskussionspunkte haben. Ich hätte eigentlich sehr gerne – ich sage das noch einmal – über die geänderte zVT mit den Klinikern diskutiert. Hier haben wir Empagliflozin und Liraglutid, die aufgrund von positiven Outcome-Studien vom G-BA neu als Teil der zVT für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankungen benannt worden sind, diskutiert; aber das hat sich mit Blick auf die Anwesenheit eben erledigt.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, also deshalb Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation nennen. – Frau Büchner, Sie dürfen beginnen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Von unserer Seite auch nur ein paar kurze einleitende Worte. Wie Sie es bereits erwähnt haben, sprechen wir hier über Saxa/Met, was für die Indikation Diabetes Typ 2 zugelassen ist. Wir haben derzeit in Deutschland rund 6 Millionen Typ-2-Diabetiker, 1,4 Millionen davon werden derzeit mit einem DPP-4-Hemmer therapiert. Wir sehen eine steigende Prävalenz, sodass wir hier sicherlich eine zunehmende Herausforderung im deutschen Gesundheitssystem sehen können.

Die DPP-4 sind nach wie vor, und tatsächlich sogar zunehmend, ein wesentlicher Eckpfeiler in der Therapie des Diabetes Typ 2 über den gesamten Behandlungszyklus dieser Patienten, was auch die nationale Versorgungsleitlinie entsprechend abbildet. Insbesondere nach einer Metformin-Monotherapie, wenn unter dieser Monotherapie der Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, ist die zusätzliche Gabe des DPP-4-Hemmers mittlerweile eine Standardoption in der Therapie.

Seit 2016 sieht der G-BA keinen Zusatznutzen mehr für Saxa/Met. In einer Erstbewertung hatte der G-BA hier noch einen Zusatznutzen ausgesprochen. Gleichwohl ist dieses Kombinationspräparat weiterhin am Markt, was sicherlich im Bewertungs- und Bepreisungskontext in Deutschland keine Selbstverständlichkeit ist. Wir sehen bei 18 Diabetesverfahren, wo bei 14 kein Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt wurde, dass lediglich neun dieser 18 Produkte nach wie vor im deutschen Markt für die Therapie der Patienten zur Verfügung stehen.

Die Zweitbewertung von Saxa/Met hat dann unter der Berücksichtigung der SAVOR-Studie keinen Zusatznutzen mehr gesehen. Dieser Bewertung können wir nach wie vor nicht folgen, weil wir nach wie vor eine signifikante Vermeidung von Hypoglykämien sehen, die sich sehr patientenrelevant in der Therapie niederschlägt.

Insgesamt gibt es ja nicht nur Saxa/Met, sondern eben auch Saxa. Diese Produkte sind jetzt seit ungefähr acht Jahren, Saxa/Met seit fünf Jahren, im Markt. Diese Vorteile zeigen sich auch sehr deutlich in der Versorgungsrealität. Auch die EMA bewertet das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Saxa und Saxa/Met als positiv, was sich ja eben auch in dieser hier zur Diskussion stehenden Indikationserweiterung niederschlägt. Bei dem Verfahren, über das wir hier heute sprechen, geht es eben um eine Indikationserweiterung, wo auch die Tripeltherapie jetzt mit sämtlichen anderen Diabeteswirkstoffen ermöglicht werden soll, um tatsächlich dem Arzt die Möglichkeit zu geben, im Rahmen der Zulassung patientenindividuelle Lösungen zu finden und tatsächlich auch die Insulintherapie weiter nach hinten zu verschieben. Gerade in der Dreifachkombination gegenüber der dualen Therapie ist natürlich eine Fixkombination für den Patienten auch aus Compliance-Aspekten von großem Vorteil.

Für diese Zulassungserweiterung wurde die Studie 168 herangezogen. Das ist eine doppelblinde Phase-III-Studie, die auch im Dossier entsprechend dargestellt und diskutiert wurde. Wir sehen hier klare Vorteile bei der HbA1c-Zielsenkung. Trotz der Tripelgabe im Vergleich zur dualen Therapie sehen wir keine vermehrten Nebenwirkungen, sodass sich damit aus unserer Sicht eben einmal mehr die Relevanz von Saxagliptin im deutschen Versorgungskontext zeigt, und wenn man den gesamten Evidenzkörper von Saxa und Saxa/Met zugrundlegt, sehen wir damit einen deutlichen Mehrwert dieser Therapie in der Versorgung von Typ-2-Diabetikern.

Jetzt stehen wir gerne für eine, wie von Ihnen angesprochen, kurze Fragerunde zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner.— Sie kann auch länger werden; das weiß ich jetzt nicht. Nur wegen der Änderung der zVT und wegen diverser anderer Fragestellungen ist halt der Evidenzkörper jetzt überschaubar. Vor diesem Hintergrund war ich davon ausgegangen, dass es relativ kurz sein wird. — Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Um es noch zuzuspitzen: Der Evidenzkörper, den Sie für die Anwendungsgebietserweiterung vorgelegt haben, ist ja gleich null. Sie haben gerade beschrieben, dass die EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis sieht; Das wird gar nicht infrage gestellt; das Arzneimittel ist ja zugelassen. Die Frage ist hier eine andere, nämlich, ob die jetzt neu zugelassenen Dreifachkombinationen Möglichkeiten für einen Zusatznutzen gegenüber dem vorhandenen haben. Sie selber haben im Dossier beschrieben, dass Sie

dafür gar keine Daten haben. Insofern kann man hier für die Fragestellung der Nutzenbewertung nur feststellen, dass der Evidenzkörper gleich null ist. Ob Sie den anders für andere Fragestellungen beurteilen, ist etwas anderes. Aber das haben Sie im Dossier nun einmal selbst so vorgelegt, und es stimmt ja auch mit dem überein, was wir dann recherchiert haben. Es gibt keine Studien, die man für diese Fragestellung heranziehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas erläutern, was mir das noch nicht so ganz klar geworden ist. Sie haben letztendlich einmal die Gruppe Saxagliptin/Metformin+Insulin und dann die andere Gruppe mit Sulfonylharnstoff und SGLT2 etc. unterschieden. Eigentlich hatten wir die Gruppe mit Sulfonylharnstoff schon bewertet. Ich habe in Ihren Ausführungen nicht ganz verstanden, warum Sie diese Differenzierung einmal mit Insulin und einmal für den Rest gemacht haben, obwohl wir eigentlich schon die mit Sulfonylharnstoff bewertet hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Wilkens, bitte.

Frau Wilkens (AstraZeneca): Wie Sie bereits sagten, wurde die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff bereits bewertet. Es wurde bereits auch erwähnt, dass wir in der Kombinationstherapie Saxagliptin/Metformin mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, also beispielsweise mit GLP1 oder SGLT2 eine neue zweckmäßige Vergleichstherapie haben, nämlich Empagliflozin plus Humaninsulin oder auch Liraglutid plus Humaninsulin bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung. Dies trifft eben nun auch für Patienten zu, die in Kombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff behandelt werden. Aus diesem Grund haben wir hier eben dieses ganze Anwendungsgebiet noch einmal in Gänze dargestellt, um auch für diese Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie wieder neu zu hinzubekommen und abzubilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, das haben Sie ja so auch im Dossier beschrieben. Das ist natürlich inkonsistent, weil die Erweiterung der Vergleichstherapie natürlich auch für die Insulintherapie und eine Zweifachkombination gilt. Also, die Begründung, dass die Vergleichstherapie irgendwie für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erweitert worden wäre, setzen Sie im Dossier nicht konsistent um, und das ist überdies auch kein Grund, dann ein Gebiet, das schon bewertet worden ist, entsprechend zusätzlich anhand einer Erweiterung des Anwendungsgebietes zu bewerten. Ob Sie aufgrund dessen dann einen Antrag auf erneute Bewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stellen, weil Sie jetzt plötzlich eine direkte Vergleichsstudie im kardiovaskulären Bereich gegenüber Empagliflozin hätten – schön wäre es, wenn es das gäbe; das ist eine andere Frage. Aber Sie sind inkonsistent, und es bezieht sich eben auf ein Gebiet, das schon bewertet worden ist

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie replizieren, Frau Wilkens?

Frau Wilkens (AstraZeneca): Genau. Die Zweifachkombinationstherapie haben wir im Rahmen der Nutzenbewertung gar nicht betrachtet, weil sozusagen diese Harmonisierung

der Anwendungsgebiete durch die EMA eben hier allein die Dreifachkombinationstherapie betrachtet hat. Aus diesem Grund haben wir die Zweifachkombinationstherapie im Nutzendossier nicht betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Aber für die Therapie mit der Kombination Insulin gilt es halt ganz genauso. Da haben Sie auch eine Erweiterung. Also, Sie sind insgesamt inkonsistent an der Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. - Fragen? - Bitte schön, Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben in der Stellungnahme Patientenzahlen nachgereicht bzw. den Anteil für diese Gruppe der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung berechnet. Sie haben hier eine Spanne zwischen 13 und 38 Prozent aufgemacht. Diese 38 Prozent orientieren sich an dem Beschluss des G-BA zu Empagliflozin, und die 13 Prozent haben Sie aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie abgeleitet. Diese Studie wurde in mehreren Ländern durchgeführt, und es finden sich da eigentlich auch differenzierte Angaben zu den einzelnen Ländern. Meine Frage zielt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse ab. Ich finde hier im Anhang zu dieser Studie Angaben, dass 2.900 Patienten in Deutschland eingeschlossen wurden und 200.000 in Amerika. Während in Amerika der Anteil der Patienten mit Vorerkrankungen bei 10 Prozent lag, lag er in Deutschland bei 35,5 und einmal 37,1 Prozent. Meine Frage: Wieso haben Sie diese 13 Prozent angesetzt, die ja einen Durchschnittswert abbilden, wo man doch eigentlich Hinweise aus der Studie ableiten könnte, dass der Anteil dieser Patientengruppe doch deutlich größer ist in Deutschland?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulze, bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Ganz kurz dazu. Erst einmal vielen Dank für die Ausführungen. Wie Sie schon richtig erwähnt haben, haben wir im Rahmen der Stellungnahme eben basierend auf dieser retrospektiven Beobachtungsstudie die Untergrenze für die Population dargestellt und basierend auf dem G-BA-Beschluss zu Empagliflozin die Obergrenze definiert, wobei wir natürlich auch darauf hinweisen, dass aufgrund der unterschiedlichen Studienarten EMPA-REG mit einer RCT, während die Kosiborod-Publikation allerdings eine retrospektive Beobachtungsstudie ist, sodass sich hier natürlich Unsicherheiten ergeben bezüglich der Angaben. Bei Kosiborod ist es natürlich so, dass hier sechs Länder eingeschlossen sind, unter anderem natürlich USA - der Großteil der Patienten kommt aus den USA. Für Deutschland basieren die Angaben auf dem DPV-Register. Dort sind leider nicht allzu viele deutsche Patienten mit eingeschlossen. Demnach wäre es auch aus unserer Sicht hier keine valide Herangehensweise, sich alleine auf die 2.000 Patienten aus Deutschland zu beziehen, sondern dementsprechend haben wir die Studie in der Gesamtheit herangezogen, da wir hier einfach ein breites Spektrum aus Erhebungen aus Patientenakten und Registern aus sechs Ländern haben und diese aus unserer Sicht besser den Stand der Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen repräsentieren, als es das DPV-Register alleine machen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Schwalm? Okay. – Weitere Fragen, Anregungen? – Keine. Es gibt keine Fragen mehr. – Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wir haben auch keine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann können wir, glaube ich, auf die Zusammenfassung verzichten, weil Sie dann nur noch einmal das sagen könnten, was Sie einleitend schon gesagt haben. Dann können wir verbunden mit Dank für den Weg, den Sie auf sich genommen haben, diese Anhörung auch an der Stelle schon beenden. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.15 Uhr

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie