

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Canagliflozin

Vom 4. September 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	16
4. Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Canagliflozin ist der 15. März 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 17. März 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juni 2014 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 Canagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, der in diesem Rahmen nachgereichten Zusatzauswertungen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A14-12) zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Canagliflozin 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Canagliflozin (Invokana[®]) gemäß Fachinformation:

Invokana[®] wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

Monotherapie

Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

Kombinationstherapie

Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)*

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

- zu 1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Canagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁵ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) und Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre) vor.

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

- zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Canagliflozin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Monotherapie

Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

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

- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

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

- zu 1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin)), Inkretinmimetika und Insulin.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Canagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁶ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 02.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse auf 2 Jahre), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre) vor.

- zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren in Kombination mit Metformin für die vorliegende Population (Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden) betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Effekten wie eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämien, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. DPP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

⁶ Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

- c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

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

Siehe Ausführungen zu b)

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

- d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

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

zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin)), Inkretinmimetika und Sulfonylharnstoffe.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Canagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁷ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

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

- Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Humaninsulin*

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

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

Siehe Ausführungen zu d)

⁷ Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln oder Insulin.

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

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Für die Monotherapie mit Canagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Canagliflozin-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Für die Kombination von Canagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie DIA3009 vorgelegt.

Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie DIA3006 vor, die Canagliflozin und Sitagliptin, jeweils in Kombination mit Metformin, miteinander vergleicht.

Diese Studien werden wie folgt bewertet:

DIA3009

In dieser drei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie bei einer Metformin-Dosis von ≥ 2000 mg pro Tag (≥ 1500 mg wenn eine höhere Dosis nicht toleriert wurde) nicht ausreichend kontrolliert war ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ und $\leq 9,5\%$ zu Beginn der Run-in-Phase). Die Metformin-Dosis musste seit mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn stabil sein und sollte während der Studie beibehalten werden. Die Patienten in den Interventionsarmen wurden zusätzlich mit 100 mg (483 Patienten) oder 300 mg (485 Patienten) Canagliflozin einmal täglich behandelt. Im Vergleichsarm (484 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise auf 2, 4 oder 6 mg, gegebenenfalls 8 mg (bei Zulassung dieser Dosierung im jeweiligen Land des Studienzentrums) erhöht wurde, wenn mehr als die Hälfte der Nüchternplasmaglukosewerte in den zwei Wochen (ggf. weniger) vor der Visite über 110 mg/dL lagen (mindestens drei Messwerte). Zudem durfte in diesem Zeitraum keine Hypoglykämie aufgetreten sein, die nach Ansicht des Studienarztes eine Dosiserhöhung ausschloss. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde eine Scheintitration (konstante Dosis von entweder 100 mg oder 300 mg Canagliflozin) in den Interventionsarmen durchgeführt.

Die Gesamtpopulation der Studie wurde post-hoc eingegrenzt, um die deutsche Zielpopulation gemäß der Zulassung abzubilden. Studienteilnehmer, die Schleifendiuretika erhielten, bei der Baseline-Visite eine maximale Dosierung von mehr als 3000 mg Metformin oder Metformin XR erhielten, eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m² oder eine CrCl < 60 mL/min aufwiesen, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Dadurch reduziert sich die bewertungsrelevante Patientenzahl der Studie um 196 Patienten (100 mg Canagliflozin-Arm), beziehungsweise 198 Patienten (300 mg Canagliflozin-Arm) in den Interventionsarmen, sowie um 193 Patienten im Vergleichsarm. Des Weiteren wurde die in Deutschland nicht zugelassene Dosierung von 8 mg Glimepirid durch verschiedene Vorgehensweisen (Primäre Analyse: Zensierung der Patienten des Glimepirid-Arms bei Wechsel zu 8 mg Glimepirid pro Tag; Sensitivitätsanalyse: Zensierung der Patienten aller Studienarme bei Erreichen der höchsten Dosisstufe; Zusatzanalyse: Zensierung der Länder, in denen eine Dosierung von 8 mg Glimepirid pro Tag zugelassen ist) zensiert. Die Zensierung der Länder, in denen eine 8 mg Dosierung zugelassen ist, stellt dabei eine wenig verzerrte Analyse dar, da die Randomisierung aufgrund der vorgenommenen Stratifizierung nach Ländern aufrechterhalten blieb.

Die Studie DIA3009 ist jedoch insgesamt nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

In der Studie DIA3009 war entgegen der Fachinformation⁸ von Canagliflozin eine initiale Canagliflozin-Dosierung von 300 mg möglich. Zudem war eine Dosiserhöhung auf 300 mg für Patienten, die mit 100 mg Canagliflozin behandelt wurden, nicht vorgesehen und es erfolgte nur eine Scheintitration. Dies bedingt Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und den Nebenwirkungen.

Die verwendeten Dosierungen und das Titrationsschema von Glimepirid im Vergleichsarm lassen sich aus der entsprechenden Fachinformation⁹ prinzipiell ableiten, ausgenommen der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Dosierung. In der Studie waren fünf sequentielle Dosierungsstufen vorgesehen: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und gegebenenfalls, wenn im entsprechenden Land zugelassen, 8 mg Glimepirid. Unberücksichtigt blieb jedoch die Möglichkeit, auch eine Dosierung von 3 mg und 5 mg Glimepirid einzusetzen. Es ist nicht

⁸ Fachinformation Invokana®, Stand: November 2013

⁹ Fachinformation Glimepirid-CT, Stand: Juli 2013

auszuschließen, dass diese Dosierungen für einen Teil der Patienten für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausgereicht hätten, ohne das Hypoglykämierisiko unangemessen stark zu erhöhen. Demzufolge wurden im Vergleichsarm nicht alle zulassungskonformen Möglichkeiten ausgeschöpft, um die Patienten optimal einzustellen, wodurch die Aussagekraft der Studienergebnisse weiter eingeschränkt wird.

Zudem lag laut Studienprotokoll der Studie DIA3009 eine symptomatische, dokumentierte Hypoglykämie bereits vor, wenn die gemessene Plasmaglukosekonzentration einen Wert von 70 mg/dL unterschritt. Somit wurde für die Operationalisierung des Endpunkts ein hinsichtlich der klinischen Relevanz niedrigschwelliger Plasmaglukose-Grenzwert verwendet. Dies gilt trotz des in die Operationalisierung eingeschlossenen Vorliegens typischer Symptome (z.B. Schwindel, Kopfschmerz, Bewusstseinsstrübung).

Die in der Studie verwendete Operationalisierung von schweren Hypoglykämien war nicht geeignet schwere Hypoglykämien und nicht schwere Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen. Das Kriterium Fremdhilfe allein, ohne Eingrenzung auf medizinische Fremdhilfe (insbesondere intravenöse Gabe von Glucose oder Glukagon, Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts) stellt nicht hinreichend sicher, dass nicht auch Hypoglykämien erfasst werden, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen einhergehen.

Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien¹⁰ für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung¹⁰, erfolgte nicht. Ein Wechsel in die nächsthöhere Dosisstufe war zudem bereits vorgesehen, wenn mehr als die Hälfte der Blutzuckermesswerte in den zwei Wochen vor der Visite über 110 mg/dL lagen. Dies bedeutet, dass Patienten, deren Nüchternplasmaglukose zeitweise unter 110 mg/dL lag, dennoch für eine Auftitration infrage kamen. Ferner wurden auch Patienten mit einem HbA1c-Wert $\leq 7\%$ eingeschlossen. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die straffe Titration von Glimepirid (niedriger Blutzuckerzielwert, Erhöhung der Glimepirid-Dosierung um i.d.R. 2 mg anstelle der laut Fachinformation möglichen 1 mg-Schritte) könnte für Hypoglykämien im Vergleichsarm dieser Studie mitverantwortlich sein. Eine Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes kann nicht ausgeschlossen werden. Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft. Im Vergleich zu anderen Studien¹¹ mit Sulfonylharnstoffen wurde die maximale Dosierung in der Studie schnell erreicht (Median 13 Wochen in der Gesamtpopulation) und war vergleichsweise hoch (Dosisstufe mit der in Deutschland zulässigen maximalen Tagesdosis von 6 mg Glimepirid bei 42% der Patienten und Dosisstufe mit 8 mg Glimepirid bei 34% der Patienten der Gesamtpopulation). Ein möglicher Einfluss des straffen Glimepirid-Titrationsschemas auf das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleichsarm kann auch nicht durch die nachgereichten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den HbA1c-Verläufen der deutschen Zielpopulation der Studie DIA3009 entkräftet und ausgeschlossen werden.

Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können daher insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den

¹⁰ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage, Version 1. 2013

¹¹ z.B. Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin)

einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

DIA3006

Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine vier-armige, doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit einer Dauer von insgesamt 52 Wochen. Die Behandlung mit Canagliflozin in den Dosierungen von jeweils 100 mg oder 300 mg täglich wurde darin mit der Behandlung mit 100 mg Sitagliptin täglich oder mit Placebo verglichen, jeweils in Kombination mit Metformin. In die Studie wurden insgesamt 1284 Patienten eingeschlossen (100 mg Canagliflozin: 368 Patienten, 300 mg Canagliflozin: 367 Patienten, Sitagliptin: 366 Patienten, Placebo: 183 Patienten), deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wurde.

Die Studie kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da die Kombination von Sitagliptin mit Metformin, wie sie im Vergleichsarm vorgesehen war, nicht der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Fazit:

Die Aussagekraft der Studie DIA3009 ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema, dem zusätzlich ein niedriger Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dL; Orientierungsgröße des Therapieziels¹⁰: 100 - 125 mg/dL) zugrunde liegt und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien (< 70 mg/dL) derart eingeschränkt, dass sich keine valide Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe aus Studie DIA3009, sowie der Nicht-Berücksichtigung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Studie DIA3006, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Canagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) mit Metformin festgestellt wird.

- c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Für die Kombination von Canagliflozin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn dieser den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

- d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Für die Kombination von Canagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Für die Kombination von Canagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Der Wirkstoff Canagliflozin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl für die Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, als auch für die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren, zugelassen.

In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Canagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden¹². Die Größe dieses Effektes ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen deutlich verringert. Für diese Patientengruppen bestehen gemäß EPAR „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“¹³. Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion¹⁴ und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet¹⁴. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Canagliflozin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen und Hypovolämie¹⁵.

Langzeitdaten für Canagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

¹² EPAR Canagliflozin, S.13f, http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf

¹³ EPAR Canagliflozin, S. 4ff

¹⁴ EPAR Canagliflozin, S.16f

¹⁵ EPAR Canagliflozin, S. 9f

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

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

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Invokana[®] (Wirkstoff: Canagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2014):

[www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2014).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Canagliflozin wird eine Dosierung von 100 oder 300 mg einmal täglich als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen.

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

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für

die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimpirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹⁶ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimpirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

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

Für die Kombination Canagliflozin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten

¹⁶ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt 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.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2011, eingegangen am 23. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Februar 2012 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 20. September 2013 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Februar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 17. März 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Canagliflozin ist der 15. März 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. März 2014 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 Canagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Juni 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Juni 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juli 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juli 2014 statt.

Mit Schreiben vom 22. Juli 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 4. August 2014 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. August 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. September 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	17. Januar 2012 25. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Juli 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. Juli 2014 5. August 2014 19. August 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. September 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. September 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken