



Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-
RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet:
Diabetes mellitus Typ 1)**

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 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 17. Oktober 2019 (BAnz AT 11.11.2019 B7), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin gemäß dem Beschluss vom 21. Juni 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dapagliflozin

Beschluss vom: 17. Oktober 2019

In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. März 2019):

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI¹ ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥ 27 kg/m², deren Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten³ aus den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 für erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥ 27 kg/m², deren Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert ist:

¹ BMI: Body-Mass-Index

² Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-37) und dem Addendum (A19-79) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
DEPICT 1	159	0 (0)	154	0 (0)	–
DEPICT 2	127	0 (0)	135	0 (0)	–
Gesamt					–

Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin			Placebo + Insulin			Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	
Morbidität							
Veränderung des HbA1c-Werts ^c							
DEPICT 1	144	8,50 (0,67)	-0,34 (0,08)	153	8,42 (0,59)	0,08 (0,09)	-0,42 [-0,63; -0,22]; k. A.
DEPICT 2	126	8,35 (0,58)	-0,13 (0,07)	133	8,37 (0,63)	0,11 (0,07)	-0,24 [-0,42; -0,06]; k. A.
Gesamt							-0,33 [-0,47; -0,19]; < 0,001
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c-Reduktion ≥ 0,5 Prozentpunkte ^e							
DEPICT 1	145	65 (44,8)		153	38 (24,8)		1,80 [1,30; 2,51]; < 0,001
DEPICT 2	126	48 (38,1)		133	24 (18,0)		2,11 [1,38; 3,23]; < 0,001
Gesamt ^d							1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM mit Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Stratum, Behandlung x Woche, HbA1c-Ausgangswert x Woche; für gepoolte Analyse zusätzlich die Modellterme Studie, Behandlung x Studie, Woche x Studie und Behandlung x Woche x Studie</p> <p>c: ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen</p> <p>d: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel / Haenszel)</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Endpunkt kategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin			Placebo + Insulin			Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität							
EQ-5D VAS ^c							
DEPICT 1	143	76,50 (16,11)	3,84 (1,22)	144	76,42 (16,45)	1,25 (1,30)	2,59 [-0,33; 5,51]
DEPICT 2	118	65,21 (30,13)	10,76 (2,50)	116	69,89 (24,88)	4,11 (2,55)	6,64 [0,70; 12,59]
Gesamt							4,87 [1,70; 8,04]; 0,003 Hedges' g [95 %-KI]: 0,24 [0,06; 0,42]
HFS-II (Worry Subscale) ^d							
DEPICT 1				Endpunkt nicht erhoben			
DEPICT 2	118	16,72 (11,89)	-0,24 (1,07)	115	16,52 (12,67)	-0,03 (1,11)	-0,21 [-2,72; 2,30]; 0,870
<i>ergänzend dargestellt:</i>							
Körpergewicht (kg)							
DEPICT 1	145	90,90 (17,36)	-3,05 (0,378)		94,05 (16,19)	0,02 (0,39)	-3,06 [-4,10; -2,02]; < 0,001
DEPICT 2	127	91,59 (14,13)	-3,83 (0,44)		91,57 (16,83)	0,92 (0,46)	-4,71 [-5,89; -3,51]; < 0,001
Gesamt							-3,89 [-4,67; -3,11]; < 0,001
Gesundheits- bezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben							
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM mit Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Stratum, Behandlung x Woche, HbA1c-Ausgangswert x Woche; für gepoolte Analyse zusätzlich die Modellterme Studie, Behandlung x Studie, Woche x Studie und Behandlung x Woche x Studie</p> <p>c: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verschlechterung (größere Angst der Patientin bzw. des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien), eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA1c: Hämoglobin A1c; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey II; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>					
DEPICT 1	145	109 (75,2)	154	115 (74,7)	–
DEPICT 2	127	105 (82,7)	135	102 (75,6)	–
SUEs					
DEPICT 1	145	17 (11,7)	154	16 (10,4)	1,13 [0,59; 2,15]; 0,775 ^a
DEPICT 2	127	13 (10,2)	135	9 (6,7)	1,54 [0,68; 3,47]; 0,302
Gesamt ^b					1,27 [0,77; 2,11]; 0,345
Abbruch wegen UEs					
DEPICT 1 (Sensitivitätsanalyse ^c)	145	6 (4,1)	154	6 (3,9)	1,06 [0,35; 3,22]; 0,963 ^a
DEPICT 2	127	11 (8,7)	135	7 (5,2)	1,67 [0,67; 4,18]; 0,272
Gesamt ^b (Sensitivitätsanalyse ^c)					1,39 [0,69; 2,80]; 0,358
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl)					
DEPICT 1	145	108 (74,5)	154	109 (70,8)	1,05 [0,92; 1,21]; 0,473
DEPICT 2	127	104 (81,9)	135	102 (75,6)	1,08 [0,96; 1,23]; 0,211
Gesamt ^d					1,07 [0,97; 1,17]; 0,175
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)^g					
DEPICT 1	159	128 (80,5)	154	114 (74,0)	1,09 [0,96; 1,23]; 0,074
DEPICT 2	127	112 (88,2)	135	110 (81,5)	1,08 [0,98; 1,20]; 0,131
Gesamt ^b					1,09 [1,002; 1,18]; < 0,045
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)					
DEPICT 1 (Sensitivitätsanalyse ^c)	145	128 (88,3)	154	114 (74,0)	1,19 [1,07; 1,33]; 0,002 ^a
DEPICT 2	127	112 (88,2)	135	110 (81,5)	1,08 [0,98; 1,20]; 0,131
Gesamt ^b (Sensitivitätsanalyse ^c)					1,14 [1,06; 1,23]; < 0,001
schwere Hypoglykämien^e					
DEPICT 1	145	4 (2,8)	154	2 (1,3)	2,12 [0,40; 11,42]; 0,380
DEPICT 2	127	2 (1,6)	135	2 (1,5)	1,06 [0,15; 7,43]; 0,951
Gesamt ^d					1,59 [0,45; 5,59]; 0,466
DKAs (mögliche)					
DEPICT 1	145	0 (0,0)	154	1 (0,6)	0,35 [0,01; 8,62]; 0,524
DEPICT 2	127	5 (3,9)	135	1 (0,7)	5,31 [0,63; 44,87]; 0,125
Gesamt ^d					2,66 [0,52; 13,58]; 0,241
DKAs (definitive) keine Angaben					
DKAs (mögliche + definitive)					
DEPICT 1	145	1 (0,7)	154	2 (1,3)	0,53 [0,05; 5,79]; 0,604
DEPICT 2	127	7 (5,5)	135	2 (1,5)	3,72 [0,79; 17,58]; 0,098
Gesamt ^d					2,13 [0,65; 6,98]; 0,214

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
Genitalinfektionen ^f					
DEPICT 1	145	24 (16,6)	154	6 (3,9)	4,25 [1,79; 10,09]; 0,001
DEPICT 2	127	15 (11,8)	135	6 (4,4)	2,66 [1,06; 6,64]; 0,036
Gesamt ^d					3,45 [1,85; 6,45]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE)					
DEPICT 1	145	25 (17,2)	154	16 (10,4)	1,66 [0,92; 2,98]; 0,090
DEPICT 2	127	38 (29,9)	135	21 (15,6)	1,92 [1,20; 3,09]; 0,007
Gesamt ^b					1,81 [1,251; 2,62]; 0,002
Harnwegsinfektionen ^{f,g}					
DEPICT 1	159	16 (10,1)	154	10 (6,5)	1,55 [0,73; 3,31]; 0,258
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	10 (7,4)	1,70 [0,80; 3,61]; 0,166
Gesamt ^b					1,62 [0,95; 2,77]; 0,075
Harnwegsinfektionen ^f					
DEPICT 1 (Sensitivitätsanalyse ^c)	145	16 (11,0)	154	10 (6,5)	1,70 [0,80; 3,62]; 0,178 ^a
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	10 (7,4)	1,70 [0,80; 3,61]; 0,166
Gesamt ^b (Sensitivitätsanalyse ^c)					1,70 [1,00; 2,90]; 0,051
<p>a: eigene Berechnung: RR [95 %-KI] (asymptotisch), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>b: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel / Haenszel)</p> <p>c: Sensitivitätsanalyse: Annahme von 0 Ereignissen für 14 fehlerhaft randomisierte Patientinnen bzw. Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe (Worst-Case-Analyse).</p> <p>d: gepoolte Analyse</p> <p>e: Symptomatische Hypoglykämien, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagoninjektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden (unabhängig von einer Blutzuckermessung).</p> <p>f: erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU</p> <p>g: einschließlich fehlerhaft randomisierter Patienten</p> <p>DKA: diabetische Ketoacidose; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus mit einem BMI ≥ 27 kg/m² und einer GFR ≥ 60 ml/min, deren Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert ist:

ca. 19.200 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 Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. September 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dapagliflozin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erfahrene Fachärzte erfolgen.

Für Patienten, bei denen eine unzureichende Blutzuckerkontrolle mit dem Auftreten schwerer Hypoglykämien insbesondere im Zeitraum vor dem geplanten Beginn einer Dapagliflozin-Therapie verbunden ist, sollte die Indikationsstellung für Dapagliflozin sorgfältig abgewogen werden.

Vor Beginn der Behandlung sollte sichergestellt sein, dass die Ketonkörperspiegel normal sind. Während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung mit Dapagliflozin sollten die Ketonkörper regelmäßig überwacht werden. Danach sollte die Häufigkeit der Überprüfung der Ketonkörperspiegel entsprechend dem Lebensstil des Patienten und/oder den Risikofaktoren individuell angepasst werden.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial soll das medizinische Fachpersonal und den Patienten über das erhöhte Risiko für das Auftreten von Ketoacidosen bei einer Therapie mit Dapagliflozin informieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	445,30 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	382,46 € – 764,92 €
Dapagliflozin + ICT:	827,76 € - 1.210,22 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	382,46 € – 764,92 €
Insulin detemir (Monotherapie)	635,27 € – 1.270,53 €
Insulin detemir	254,11 € – 762,32 €
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	483,58 € – 1.068,29 €
Insulin glargin (Monotherapie)	542,15 € – 1.084,29 €
Insulin glargin	216,86 € – 650,57 €
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	446,34 € – 956,54 €
Insulin aspart	217,27 € – 651,81 €
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	446,75 € – 957,78 €
Insulin glulisin	217,31 € – 651,92 €
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	446,79 € – 957,89 €
Insulin lispro	187,27 € – 561,82 €
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	416,75 € – 867,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,76 € – 308,43 €
Dapagliflozin	Ketonteststreifen	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,76 € – 308,43 €
Insulin detemir (Monotherapie)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Insulin detemir + Bolusinsulin	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,76 € – 308,43 €
Insulin glargin (Monotherapie)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 €
Insulin glargin + Bolusinsulin	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,76 €
Insulin aspart + NPH-Insulin	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,76 € – 308,43 €
Insulin glulisin + NPH-Insulin	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,76 € – 308,43 €
Insulin lispro + NPH-Insulin	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,76 € – 308,43 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben