

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 - Dapagliflozin**

Vom 6. Juni 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	20
4. Verfahrensablauf	20

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 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dapagliflozin ist der 15. Dezember 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 14. Dezember 2012 abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2013 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.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 24. April 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im

Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2013 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dapagliflozin 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 und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga®) gemäß Fachinformation (Stand April 2013):

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:

Monotherapie:

Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Add-on-Kombinationstherapie:

In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin.

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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)*

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

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.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
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 Dapagliflozin 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^{1, 2}. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

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 Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Dapagliflozin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. 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.

5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, 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. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DPP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich von Dapagliflozin vs. DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie werden daher bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Monotherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin*

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

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.

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

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 Dapagliflozin 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^{1,2}. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

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. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

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.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

1 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.

2 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.

3 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.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann⁴.

Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit kardiovaskuläre Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DPP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin vs. DPP-4-Inhibitoren/ Metformin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, 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:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
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

⁴ Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Dapagliflozin 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^{1,2}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

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. In der vorliegenden Therapiesituation wird die Anwendung von Metformin, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle durch andere orale Antidiabetika, einer Insulintherapie als Therapieoption vorgezogen, sofern Metformin gemäß Fachinformation geeignet ist.

Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

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. Hinsichtlich der Berücksichtigung von Glipizidstudien, siehe unter b).

5. Sowohl Metformin, Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet.

Die Patientengruppe, für die Metformin nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht infrage kommt, lässt sich nicht klar abgrenzen. Es fehlt insbesondere an eindeutigen Unterscheidungsmerkmalen der Population, für die Insulin noch nicht angezeigt ist, gegenüber der Population, für die Insulin angezeigt ist. Der G-BA hat hinsichtlich der Vergleichstherapie zur Patientengruppe c) (Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren) den Hinweis gegeben, dass Metformin in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption sei. Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Damit wurde die Option offen gelassen, dass für die Patientengruppe, für die Metformin nicht geeignet ist, Humaninsulin als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie 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.

Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Metformin nicht infrage kommt und bei denen eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern für das komplette Patientenkollektiv in dieser Indikation.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Sulfonylharnstoffe vs. DPP-4-Inhibitoren/Sulfonylharnstoffe als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

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

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

1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.

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

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 Dapagliflozin 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^{1,2}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

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 als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.

5. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Folglich entfällt das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie.

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.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Insulin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können, betrachtet. Für diese alternative Vergleichstherapie werden im Dossier weder eine hinreichende Begründung noch Daten für diese Patientenpopulation dargelegt.

DPP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin wäre die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin allein.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Insulin vs. DPP-4-Inhibitoren/Insulin als alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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

Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Der Wirkstoff Dapagliflozin 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 placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes⁵ gezeigt werden. Die Größe dieses Effektes ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) und Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen deutlich verringert. Für diese Patientengruppen bestehen gemäß Fachinformation „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurden eine leichte Blutdrucksenkung und eine Gewichtsreduktion beobachtet⁶ sowie ein geringes Risiko für Hypoglykämien, insbesondere für die Monotherapie⁷.

Demgegenüber wurde eine Reihe von Schadensaspekten beobachtet⁸. So zeigte sich bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ein Einfluss auf den Knochenmetabolismus, der

5 EPAR Dapagliflozin, S. 118, 119, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

6 EPAR Dapagliflozin, S. 119,120

7 EPAR Dapagliflozin, S. 120,125

sich in einer Studie (MB102029) in einer erhöhten Frakturrate gegenüber Placebo niederschlug (9,4% vs. 0%). Zwar zeigte sich in weiteren Untersuchungen kein Effekt auf die Knochendichte, jedoch kann nach Auffassung der EMA hinsichtlich des Langzeiteffektes ein Einfluss von Dapagliflozin auf die Knochenstruktur nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde im placebokontrollierten Studienpool eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen (4,8% - 5,7% Dapagliflozin vs. 0,9% Placebo) als auch an Harnwegsinfektionen (4,3% - 5,7% Dapagliflozin vs. 3,7% Placebo) beobachtet. Bei den Harnwegsinfektionen lag die Rezidivrate in den Dapagliflozin-Armen zwischen 18 % - 21% vs. 11% bei Placebo. Insbesondere bei älteren Patienten traten unter Dapagliflozin häufiger eine Hypovolämie und ein Anstieg des Hämatokritwertes auf.

Als gesonderter Aspekt wurde seitens der EMA das Ungleichgewicht hinsichtlich der Tumorinzidenzrate zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen (1,4% vs. 1%) zum Zeitpunkt der Beantragung der Zulassung diskutiert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden weitere Sicherheitsdaten hierzu nachgereicht (12. Mai 2011, 15. Juli 2011), die keinen Unterschied in der Gesamt-Tumorinzidenzrate aufwiesen (1,47% vs. 1,35%). Einige spezifische Tumorarten treten jedoch häufiger unter Dapagliflozin auf. Dazu zählen Brustkrebs (0,37 Fälle vs. 0,09 Fälle pro 100 Patientenjahre in der Datenauswertung vom 12. Mai 2011, 0,4 Fälle vs. 0,22 Fälle pro 100 Patientenjahre in der Datenauswertung vom 11. Juli 2011), Harnblasenkarzinome (0,16 Fälle vs. 0,03 Fälle pro 100 Patientenjahre) und Prostatakarzinome (0,34 Fälle vs. 0,16 Fälle pro 100 Patientenjahre).

Langzeitdaten für Dapagliflozin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit, 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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergibt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber den Vergleichstherapien. Dies wird im Folgenden zu den einzelnen Patientengruppen begründet:

a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

Für Patienten, die mit einer Monotherapie von Dapagliflozin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder

Glimepirid]) vorliegen. Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer Placebo bzw. Diät und schließt auf der Dapagliflozin-Seite die placebokontrollierte Studie MB102013 ein sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien Garber et al., 2002; Hoffmann et al., 1994; HOE 490 8-USA-202-DM; Segal et al., 1997 und UKPDS 13.

Die Anwendungsvoraussetzung von Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein. Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien lassen darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufwies. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt.

Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten die ohne Vorbehandlung Dapagliflozin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen könnten unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit aufweist, nicht ohne weiteres gegeben. Dieser Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt.

Zudem ist nicht hinreichend nachvollziehbar, dass eine Metformin – Unverträglichkeit damit berücksichtigt sei, dass in den Studien Patienten ausgeschlossen wurden, die eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² aufweisen. Diese Patienten kämen auch für eine Therapie mit Dapagliflozin nicht in Betracht. Zur Abgrenzung einer Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Dapagliflozin, jedoch nicht mit Metformin infrage kommt, hätten weitere Kontraindikationen von Metformin (z. B. Leberinsuffizienz, respiratorische und kardiale Insuffizienz) berücksichtigt werden müssen.

Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Da die Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurden, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) - festgestellt wird.

b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimperid] mit Metformin die Studie D1690C00004 vorgelegt, in der die Kombination von Dapagliflozin/Metformin im Verhältnis zu Glipizid/Metformin untersucht wurde. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Der G-BA berücksichtigt daher zur Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie D1690C00004. Die Darstellung der Daten und Ergebnisse der Studie sind dem Dossier, der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum zum Auftrag A12-18 (Nutzenbewertung Dapagliflozin) des IQWiG zu entnehmen.

In der Studie D1690C00004 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis ≥ 1500 mg keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Dabei wurde eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle definiert als HbA1c-Wert über 6,5%. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen zusammen. Eine Verlängerungsphase II von weiteren 104 Wochen ist laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers noch nicht abgeschlossen.

Aufgrund des in der Studie verwendeten Studiendesigns wurden die eingesetzten Wirkstoffe beider Studienarme nicht zulassungskonform eingesetzt, weshalb die Studie nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff mit Metformin) ableiten.

Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

Gemäß Zulassung ist Dapagliflozin in Kombination mit Metformin zugelassen, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Das würde voraussetzen, dass die Patienten, die für eine Dapagliflozin-Therapie in Frage kämen, zuvor die maximal tolerierbare Dosis an Metformin erhalten haben. In der Studie wurde die Metformin-Dosis in Abhängigkeit von der Dosis zu Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg oder 2500 mg täglich festgelegt. Eine Dosisenkung auf 2500 mg Metformin fand nach diesem Schema grundsätzlich bei Patienten mit einer Metformin-Dosis > 2500 mg statt. Teilweise wurde die Metformindosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt (z. B. von 1700 mg täglich auf 1500 mg täglich), obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Kein Patient hat in den Studien die laut Fachinformation maximal empfohlene Dosis von 3000 mg Metformin erhalten.

In dieser Studie wurde demnach eine unzureichende Blutzuckerkontrolle mit Metformin dahingehend definiert, dass unter einer täglichen Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg bis ≤ 2500 mg eine unzureichende Blutzuckerkontrolle besteht. Da aber die Metformin-Dosis vor Studienbeginn teilweise reduziert wurde, obwohl offenbar eine höhere Dosis vorher toleriert wurde und zudem ca. 15% der Patienten mit einer Metformin – Dosis von weniger als 50% der maximal zugelassenen Dosis eingeschlossen wurden, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert hätte

werden können. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten.

Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin oder 5 mg Glipizid.

Glipizid wurde in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und dann auf 20 mg hochtitriert (innerhalb der ersten 18 Wochen), sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte nicht unter 110 mg/dl lagen. Entgegen den in den (auch internationalen) Fachinformationen für Glipizid⁹ zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg, wurde für die Patienten, deren Dosis bereits bei 10 mg lag, die Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Demnach war die Titration im Glipizid-Arm, die einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis entsprach, nicht zulassungskonform. Auf diese deutlichen, nicht sachgemäßen Dosissteigerung während der Titrationsphase könnten starke Blutzuckersenkungen und in Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer zulassungskonformen Dosiserhöhung von 10 auf 15 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne dass Hypoglykämien auftreten.

Weiterhin wurde entgegen der in der Fachinformation Forxiga®¹⁰ zugelassenen Dosierung von 10 mg täglich, Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg hochtitriert (innerhalb der ersten 18 Wochen), sofern die Nüchternblutglukosewerte nicht unter 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich (außer bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung) ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung als auch bei unerwünschten Ereignissen führen.

Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 entspricht nicht den Zulassungen von Glipizid und Dapagliflozin, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde während im Glipizid-Arm die Titrationsstufe zu sprunghaft und damit nicht zulassungskonform war.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei der Bewertung der Studienergebnisse korrekterweise die Patientengruppen nicht, für die die Anwendung von Dapagliflozin nicht empfohlen ist (Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung, Patienten ab 75 Jahre und Patienten, die Schleifendiuretika erhalten). Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer aber aus der Dapagliflozin-Gruppe auch solche Patienten ausgeschlossen, deren Dapagliflozin-Dosis zum Ende der Titrationsphase geringer als 10 mg war. Im Dossier wurde dieses Vorgehen nicht beschrieben, weshalb sich der Anteil dieser Patienten (etwa 10 bis über 15%) nur anhand der vorhandenen Angaben und Diskrepanzen in den Patientenzahlen ableiten lässt. Dadurch, dass ein Teil der Patienten aus dem Dapagliflozin - Arm bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist die durch die Randomisierung erreichte Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben. Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, die die Patienten, die weniger als 10 mg Dapagliflozin erhalten haben, einschließen.

9 Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.

10 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2013

In der Studie lag in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.

Zudem lag zwar der mittlere HbA1c-Wert zum Studienbeginn bei 7,7%, jedoch wurden trotz des Einschlusskriteriums für den HbA1c-Wert ($> 6,5\%$) in die Studie Patienten eingeschlossen, deren HbA1c-Wert darunter lag. Unklar ist, wie viele der in die Studie eingeschlossenen Patienten einen HbA1c-Ausgangswert von unter 7,0% hatten. Den Protokollvorgaben ist zu entnehmen, dass die Rekrutierung von Patienten mit einem HbA1c-Wert zwischen $> 6,5\%$ und $< 7\%$ gestoppt werden sollte, sobald der Anteil dieser Patienten in der Gesamtpopulation der Studie ca. 25% betrug. Gegebenenfalls hätte ein relevanter Teil der Patienten keine weitere blutzuckersenkende Therapie bedurft, da nach heutigen Erkenntnissen die Blutzuckereinstellung möglicherweise ausreichend war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das in der Studie D1690C00004 gewählte Vorgehen hinsichtlich der Dosierungen weder für Dapagliflozin noch für Glipizid zulassungskonform war.

Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können aufgrund der oben genannten Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA getroffen werden kann.

Insgesamt ist somit eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland nicht gegeben und die Studienergebnisse sind daher für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin festgestellt wird.

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Für Patienten, die mit einer Add-on Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin) behandelt werden, bei denen diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird in dieser Patientengruppe Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen für Patienten betrachtet, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoffen (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Der G-BA hat für diese Patientenpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie die Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) festgelegt.

Neben der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen ist Dapagliflozin auch Kombination mit weiteren Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder den GLP-1-Analoga (Glucagon-like-Peptide-1-Analoga) zugelassen. Darüber hinaus schließt die Zulassung auch die Anwendung von Dapagliflozin in der oralen Dreifachkombination nicht aus. Für diese Therapiesituationen

wurden jedoch keine Daten im Dossier dargelegt und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.

Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit GLP-1-Analoga liegen bislang keine Studien vor.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffe durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin mit Sulfonylharnstoffen [Glibenclamid oder Glimepirid] vorliegen. Als Brückenkomparator ist die Therapie mit Sulfonylharnstoffen + Placebo gewählt worden. Auf der Dapagliflozin-Seite wurde die Studie D1690C00005 (Vergleich Glimepirid + Dapagliflozin vs. Glimepirid + Placebo) eingeschlossen. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) sind zur Beantwortung der zu Grunde liegenden Fragestellung jedoch nicht geeignet. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid /Tag überschreitet. Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Von einer Übertragbarkeit der in der Studie beobachteten Effekte auf die zulassungskonforme Behandlungssituation kann nicht ohne weiteres ausgegangen werden.

Die Studiendauer der Goldstein 2003 erfüllte nicht das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Eine Studiendauer von 18 Wochen ist zu kurz, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Die oben genannten Studien können nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin festgestellt wird.

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für Patienten, die mit einer Add-on Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin behandelt werden, bei denen eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens drei Placebo – kontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019) vorgelegt bei denen Patienten eingeschlossen waren, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation.

In allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, also weder Insulintyp noch Therapieschema zu modifizieren. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studienhälfte ab Woche 25 eine Änderung des Therapieschemas bei Hypoglykämien und gleichzeitig sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten ermöglicht. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorliegenden Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Weiterhin war die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Metformin als weiteres Antidiabetikum neben Insulin eingeschränkt. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Kombinationstherapie um weitere orale Antidiabetika erweitert. In einer Ergebnisdarstellung für die Studie D1690C00006 waren zudem die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation abgebildet, also auch für Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², einem Alter ≥ 75 Jahren und einer Behandlung mit Schleifendiuretika (etwa 14,5% bis 25,5% der Studienpopulation). Für diese Patientengruppen ist eine Anwendung von Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen. Angaben, inwiefern eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation gegeben ist, fehlen.

Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchssarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.

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

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

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

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 Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung. (letzter Zugriff: 22. Mai 2013)

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2013).

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.

Für Dapagliflozin wird eine Dosierung von 10 mg einmal täglich als Monotherapie und als Add-on - Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Die Anfangsdosis von Glimepirid beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und 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 Fachinformation⁷ 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 Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und 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.

Für die Kombination von Humaninsulin mit Metformin wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH für die Insulintherapie 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 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 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, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. November 2011 eingegangen am 9. November 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Dezember 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. Dezember 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. November 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Dezember 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Dapagliflozin ist 15. Dezember 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2012 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 Dapagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. März 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 23. April 2013 statt. In der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2013 wurde das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2013 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 28.05.2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	1. Dezember 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. Dezember 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG zur ergänzenden Bewertung der Studie D1690C00004
AG § 35a	30. April 2013 14. Mai 2013 21. Mai 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, des Addendum zur Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Anschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken