

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/Metformin**

Vom 7. August 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17

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 der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin ist der 15. Februar 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 3. Februar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 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 Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A14-07) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen

Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) gemäß Fachinformation:

Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

- Bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

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.

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

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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 (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin)), 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/Metformin 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 Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁵ zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013; Zusatznutzen gegenüber der

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 Kombination mit Metformin

zweckmäßigen Vergleichstherapie⁶: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre⁶), Dapagliflozin (Beschluss vom 6.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁶), Lixisenatid (Beschluss vom 5.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁶), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁶), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse auf 2 Jahre⁶) sowie Saxagliptin (Beschluss vom 1.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre⁶) 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.

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.

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.

In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist⁷.

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

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

⁶ in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. gegenüber Metformin + Glipizid); andere Kombinationen bzw. die Monotherapie werden in der hier vorliegenden Therapiesituation (Kombination mit Metformin) nicht berücksichtigt.

⁷ Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-

Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe sind daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

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

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

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

1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika und Inkretinmimetika.
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 Saxagliptin 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. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt^{2, 3, 4}.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁸ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹), Dapagliflozin (Beschluss vom 6.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹), Lixisenatid (Beschluss vom 5.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und

⁸ Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

⁹ in Kombination mit Metformin und anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin); andere Kombinationen bzw. die Monotherapie werden hier nicht berücksichtigt.

Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 1.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹) 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.

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) 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.

In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

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.

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 I 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.

Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, die bereits Metformin erhalten und bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird.

In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden¹⁰. 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“¹¹.

Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine leichte Blutdrucksenkung, bedingt durch eine erhöhte Diurese¹², eine Gewichtsreduktion¹³ und ein geringeres Auftreten nicht-schwerer Hypoglykämien¹⁴ beobachtet. 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 Dapagliflozin/Metformin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen¹⁵. Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika)¹⁶ adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatatumore)¹⁷.

Langzeitdaten für Dapagliflozin 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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergibt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden zu den einzelnen Patientengruppen wie folgt begründet:

¹⁰ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002672/WC500161036.pdf

¹¹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014; EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

¹² EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 81

¹³ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84

¹⁴ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

¹⁵ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

¹⁶ EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

¹⁷ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimепirid] 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.

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 sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte:

- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren
- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m²
- Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika
- Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben.

Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht

zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern.

Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betragen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sulfonylharnstoff-Dosierung bedingt sein.

Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation¹⁸ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation¹⁸ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen.

Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte.

¹⁸ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation¹⁹ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird.

Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen

- a) der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie
- b) der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären
- c) nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$)
- d) der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration
- e) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag
- f) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde.

Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen,

¹⁹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind.

Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung²⁰ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%²⁰. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

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

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Für die Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

²⁰ 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

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte:

- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren
- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika
- Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben.

Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des

Insulintyps oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin 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.

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 Xigduo® (Wirkstoff: Dapagliflozin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Mai 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf

Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin/Metformin mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten liegen bislang keine Studien vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 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 die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wird eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg (10 mg Gesamtdosis) Dapagliflozin sowie eine Metformin-Dosis entsprechend der bereits eingenommenen Dosis empfohlen.

Xigduo® ist mit einer Wirkstärke von 5 mg Dapagliflozin/850 mg Metformin sowie 5 mg Dapagliflozin/1000 mg Metformin erhältlich. Aufgrund der Fixdosierung von Dapagliflozin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 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 Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid 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 Fachinformation²¹ 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, Glimperid 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 Dapagliflozin/Metformin 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 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.

²¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

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 keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Januar 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 3. Februar 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Dapagliflozin/Metformin ist der 15. Februar 2014

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Februar 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 Dapagliflozin/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2014 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Juli 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. Dezember 2011 25. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. Juni 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juli 2014 15. Juli 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	7. August 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. August 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken