

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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 21. Juni 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin / Metformin (Xiduo®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4 Therapiekosten	14
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 folgenden 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 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin / Metformin ist der 1. Januar 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO am 21. Dezember 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nachdem die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erstmalig zum 15. Februar 2014 in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu dieser Wirkstoffkombination durchgeführt.

Mit Beschluss vom 7. August 2014 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Dapagliflozin/Metformin ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patientengruppen nicht belegt ist.

In seiner Sitzung am 17. November 2017 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung

der Studie „DapaZu“ (randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Phase-IV-Studie) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 17. November 2017 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2018 auf den Internetseiten des G-BA (<http://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 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin / Metformin (Xiduo®) 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.

Die erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin bezieht sich ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie von Dapagliflozin/Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (Patientenpopulation a).

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist:

- Zweifachkombination Dapagliflozin mit Metformin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird:
 - Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
 - Metformin + Empagliflozin *oder*
 - Metformin + Liraglutid²

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder 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.

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

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:

2 Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
- Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung: Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin (erneute Nutzenbewertung: Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Saxagliptin/Metformin (erneute Nutzenbewertung: Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Sitagliptin (erneute Nutzenbewertung: Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Sitagliptin/Metformin (erneute Nutzenbewertung: Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: Beschluss vom 15. Februar 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).

Es liegen weiterhin ein Verordnungsaußchluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und Verordnungseinschränkungen zu schnell wirkenden/lang wirkenden Insulinanaloge, Gliniden, oralen Antidiabetika und Harn- und Blutzuckerteststreifen (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vor. Aus diesem Grund werden diese Wirkstoffgruppen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Für Liraglutid liegt eine Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (Rapid Report des IQWiG, Auftrag A17-09 vom 23.08.2017) vor.

zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{3,4}. Für Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁵.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen Metformin als auch Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Therapien anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe 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. 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 ist dieser zurzeit allerdings nicht besetzt. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Insulin kommt erst in nachfolgenden Therapieregimen in Betracht und wird daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

3 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.

4 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.

5 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.

Für Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 in der Zweifachkombination mit Metformin und in der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Damit liegen sowohl Kurz- als auch Langzeitdaten für diesen Wirkstoff vor, sodass die Verwendung als weiterer Standard für die entsprechende Therapiesituation des Diabetes mellitus Typ 2 neben der bisher bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie gerechtfertigt ist.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis der positiven Studienergebnisse von Liraglutid bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich zu Metformin als zweckmäßig anzusehen ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren². Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen.

Es wird vorausgesetzt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.), insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2, durchgeführt wird.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dapagliflozin / Metformin wie folgt bewertet:

Für Patienten, die mit der Zweifachkombination aus Dapagliflozin mit Metformin behandelt werden, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens für die erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin die Studie DapaZu und die Studie D1690C00004 (Ergebnisse zum Zeitpunkt 208 Wochen) vorgelegt. Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 lagen bereits zum Zeitpunkt der Erstbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin vor.

Studie DapaZu

Die randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie DapaZu untersuchte die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin sowie Dapagliflozin/Saxagliptin im Vergleich zu Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 18 und 74 Jahren. Die eingeschlossenen Patienten wiesen trotz einer Behandlung mit einer stabilen maximal tolerierbaren Dosierung von ≥ 1500 mg Metformin täglich keine ausreichende Blutzuckerkontrolle und dabei in der 2-wöchigen Einschussphase einen HbA1c-Wert von 7,5 % bis $\leq 10,5$ % auf. Das Ziel der Studie war die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Glimepirid (jeweils zusätzlich zu Metformin) bezüglich des primären Endpunkts HbA1c zu zeigen. Die Studie wurde in 194 Studienzentren in Deutschland, Slowakei, Ungarn, Polen und Tschechien im Zeitraum von 09/2015 bis 03/2017 durchgeführt. Damit stellt die Studie DapaZu neue wissenschaftliche Evidenz im Vergleich zur Evidenz aus dem Erstbeschluss dar.

Die Behandlungsphase der Studie DapaZu betrug 52 Wochen; es folgte eine Nachbeobachtungsphase von 3 Wochen. Insgesamt wurden 939 Patienten auf die drei Arme randomisiert: 314 Patienten auf den Dapagliflozin-Arm, 312 Patienten auf den Dapagliflozin/Saxagliptin-Arm und 313 Patienten auf den Glimepirid-Arm. Die Kombination Dapagliflozin/Saxagliptin ist in Deutschland nicht verfügbar und auch nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung von Dapagliflozin plus Metformin ist der dritte Studienarm demnach nicht relevant. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer stabilen, vor dem Studieneinschluss bestehende Metformindosis von ≥ 1500 mg/Tag die Studienmedikation (entweder eine fixe Dosis von 10 mg/Tag Dapagliflozin oder eine Startdosis von 1 mg/Tag Glimepirid) sowie jeweils entsprechend Placebo, um die Verblindung der Studienarmzugehörigkeit zu gewährleisten. Dabei konnte der Prüfarzt bei jeder Visite (in einem Abstand von mindestens 2 Wochen) die Dosis von Glimepirid bzw. Placebo um jeweils 1 mg/Tag bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag erhöhen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin legt der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Teilpopulation der Studie DapaZu vor, die entsprechend der Zulassung eine Vorbehandlung von mindestens 1700 mg Metformin täglich erhielten. Diese Teilpopulation schließt etwa 88 % der Patienten der Gesamtpopulation der Studie DapaZu ein, demnach können im vorliegenden Fall für die Bewertung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin auch die Ergebnisse die gesamte Studienpopulation herangezogen werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung und es sollte die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Glimepirid (jeweils zusätzlich zu Metformin) bzgl. des Endpunktes „Veränderung der HbA1c-Werte vom Studieneinschluss bis Behandlungswoche 52“ gezeigt werden. Die

Nichtunterlegenheitsgrenze wurde *a priori* bei 0,30 Prozentpunkten festgelegt. Weitere Endpunkte waren: Morbidität, Hypoglykämien, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen.

Aufgrund der Unsicherheiten bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann die Studie DapaZu jedoch für die Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin nicht herangezogen werden. Die Gründe werden im Folgenden dargelegt:

Im Kontrollarm der Studie DapaZu war es möglich Glimepirid von initial 1 mg bis zu einer Dosis von 6 mg/Tag zu titrieren, jedoch wird die schrittweise Titration in der Fachinformation nur bis zu einer Dosis von 4 mg Glimepirid pro Tag empfohlen. Die in der Fachinformation angegebene Maximaldosis beträgt zwar 6 mg Glimepirid täglich, jedoch wird explizit darauf hingewiesen, dass sich mit Glimepirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung einstellt. In der Studie DapaZu wurde jedoch eine Titration bis 6 mg/Tag nicht in Einzelfällen, sondern für einen Großteil vorgenommen. In der Studie erhielten bereits zu Behandlungswoche 8 fast ein Fünftel (18,3 %) der Patienten im Glimepirid-Arm tägliche Dosen von über 4 mg Glimepirid. Dieser Anteil lag zum Studienende nach 52 Wochen Behandlungszeit bei 64 %. Dabei betrug die mittlere Dosis 4,7 mg und der Median 6 mg Glimepirid pro Tag. Darüber hinaus konnte erst nach dem Erreichen dieser Maximaldosis von 6 mg/Tag (im Kontrollarm) bzw. Glimepirid-Placebo (im Dapagliflozin-Arm) ggf. notwendige Notfallmedikation (Insulin) eingesetzt werden. Damit ist davon auszugehen, dass in der Studie DapaZu die angewandte Titration über 4 mg Glimepirid täglich nicht unter Berücksichtigung einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgte und damit auch nicht auf Einzelfälle beschränkt wurde. Unbenommen der genannten Unsicherheiten bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zeigen sich in der Studie DapaZu keine Vorteile von Dapagliflozin gegenüber Glimepirid: Einer geringeren Rate an nicht schweren Hypoglykämien steht eine höhere Rate an Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber.

Anzumerken ist, dass in der Studie DapaZu aufgrund der strengen Titration im Kontrollarm die angestrebten patientenindividuellen Therapieziele dieser Patienten deutlich häufiger erreicht wurden (37,8 % der Patienten im Kontrollarm vs. 21,6 % der Patienten im Dapagliflozin-Arm). Dementsprechend waren die HbA1c-Werte im Kontrollarm auch während des gesamten Studienverlaufs entsprechend niedriger als bei Patienten im Dapagliflozin-Arm und hinsichtlich des Endpunktes „Veränderung der HbA1c-Werte vom Studieneinschluss bis Behandlungswoche 52“ wurde die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze nicht erreicht.

Im Rahmen einer Beratung gemäß 5. Kapitel § 7 VerfO zur Studienplanung der Studie DapaZu wurde der pharmazeutische Unternehmer darauf hingewiesen, dass auch bei Titrationen die Zulassung sowie der allgemein anerkannte Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gelte und diese unter Berücksichtigung einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen soll. Laut Fachinformation ist eine Titration oberhalb von 4 mg/Tag Glimepirid nicht als regelhafter Titrationsschritt vorzusehen. Aus Sicht des G-BA wäre aus diesem Grund ein Titrationsschema adäquat gewesen, welches eine Titration – unter Berücksichtigung einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Bewertung – bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg Glimepirid in Einzelfällen ermöglicht, aber nicht als regelhaften Schritt für alle Patienten vorsieht. Laut pharmazeutischem Unternehmer wurde die Titration des Glimepirids bzw. Placebos anhand von patientenindividuellen Zielwerten (FPG-Werte), die unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien vor Studienbeginn zwischen Patient und Arzt vereinbart wurden, vorgenommen. Dabei war es laut Studienprotokoll möglich die Dosis hoch- oder herabzutitrieren. Da der Endpunkt „Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung“ der primäre Endpunkt der Studie DapaZu war, waren die HbA1c-Werte der Patienten für den Studienarzt jedoch während des gesamten Studienverlaufs verblindet. Damit wurde für die Entscheidung, ob eine weitere Titration des Glimepirids (bzw. des

Placebos im Dapagliflozin-Arm) zu erwägen ist, nur die FPG-Werte⁶ sowie das Auftreten von Hypoglykämien, nicht aber die HbA1c-Werte, herangezogen. Da jedoch der HbA1c-Wert eine Aussage über die langfristige Blutzuckereinstellung macht, wäre es aus Sicht des G-BA notwendig gewesen, nicht nur die FPG- sondern insbesondere auch die HbA1c-Werte für die Titrationsentscheidung heranzuziehen. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass im Kontrollarm symptomatische, bestätigte Hypoglykämien deutlich häufiger auftraten: Im Kontrollarm traten bei 13 (4,2 %) bzw. 66 Patienten (21,2 %) symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl auf, wohingegen im Dapagliflozin-Arm insgesamt während des gesamten Studienverlaufs nur eine symptomatische, bestätigte Hypoglykämie mit einem Blutzucker ≤ 70 mg/dl auftrat. Schwere Hypoglykämien traten in der Studie DapaZu insgesamt nicht auf. Anhand der vorgelegten Daten wird die Wichtigkeit der Betrachtung beider Werte (HbA1c- und FPG-Werte) deutlich. In der Studie DapaZu wurden die Titrationsentscheidungen ausschließlich anhand der FPG-Werte vorgenommen. Auch ausweislich der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen wurde der HbA1c-Wert für diese Entscheidungen nicht herangezogen. Insbesondere bei den Patienten, bei denen eine bestätigte Hypoglykämie (mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dl) auftrat, waren die HbA1c-Werte zum Zeitpunkt einer der erstmaligen Hypoglykämie vorausgehenden Dosisentscheidung relativ niedrig: bei 10 von 13 Patienten mit einer bestätigten Hypoglykämie lag der HbA1c-Wert der Patienten $\leq 7,0$ %, bei 5 dieser 10 Patienten sogar $\leq 6,5$ %. Aus den weiteren mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass bei 8 dieser 10 Patienten der HbA1c-Wert zumeist deutlich unter dem vorab definierten HbA1c-Zielwert lag (Mittelwert 0,8 Prozentpunkte, Maximum 1,7 Prozentpunkte unter dem HbA1c-Zielwert). Es ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten bei Berücksichtigung beider Werte (HbA1c- sowie FPG-Werte) eine andere Dosisentscheidung für Glimepirid getroffen worden wäre. Eine abschließende Bewertung, ob eine Titration von Glimepirid über 4 mg zu vermehrten Hypoglykämien führt, ist nicht möglich. Insgesamt entspricht das in der Studie DapaZu vorgenommene Titrationsschema von Glimepirid nicht einer adäquaten patientenindividuellen Titration und kann nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Mit dem vorliegenden Studiendesign der Studie DapaZu ist es zudem nicht möglich nachzuweisen, dass Hypoglykämien unabhängig von der Dosierung von Glimepirid auftreten. Sofern Patienten bereits unter niedrigen Dosierungen von Glimepirid Hypoglykämien erleiden, ist davon auszugehen, dass diese nachfolgend regelhaft keine weiteren Dosiserhöhungen (über 4 mg) erhalten haben. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass solche Patienten, auch unter einer höheren Dosierung eine weitere Hypoglykämie erleiden würden. Somit kann ein dosisunabhängiges Auftreten von Hypoglykämien unter Glimepirid nicht durch die vorliegenden Daten gezeigt werden.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass das in der Studie vorgenommene Titrationsschema von Glimepirid nicht einer adäquaten patientenindividuellen Titration entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien und Angaben der Fachinformation entspricht. Gemäß Fachinformation tritt mit Dosen über 4 mg Glimepirid pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein. In der Studie DapaZu wurde jedoch eine Titration über 4 mg/Tag nicht in Einzelfällen, sondern für einen Großteil (bei 64 % der Patienten) vorgenommen. Es wird davon ausgegangen, dass durch das Heranziehen beider Werte (HbA1c- und FPG-Werte) bei einem Großteil der Patienten eine weitere Titration von Glimepirid nicht vorgenommen worden wäre. Inwieweit eine Titration von Glimepirid über 4 mg zu vermehrten Hypoglykämien führt, kann nicht bewertet werden. Insgesamt sieht der G-BA mit dieser Studie die übliche Versorgungspraxis insbesondere hinsichtlich der Titration von Glimepirid nicht abgebildet. Die Studie kann aus diesem Grund nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin herangezogen werden.

⁶ Es wurden folgende FPG-Werte herangezogen: FPG-Werte, gemessen durch den Patient in den Tagen vor der Visite zu Hause; FPG-Wert, gemessen am Tag der Visite durch den Arzt.

Studie D1690C00004

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] mit Metformin) die Studie D1690C00004 vorgelegt, in der die Kombination von Dapagliflozin und Metformin im Verhältnis zu Glipizid und 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. 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 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 208 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine der Zulassung von Dapagliflozin/Metformin entsprechende Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m², sowie Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika und die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben.

Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 lagen bereits zum Zeitpunkt der Erstbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin vor und die Studie ist – wie schon zum Zeitpunkt der Erstbewertung – nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. Die Gründe werden im Folgenden dargelegt:

In der 18-wöchigen Titrationsphase der Studie D1690C00004 wurde sowohl für Dapagliflozin als auch Glipizid (im Kontrollarm) eine Titration vorgenommen, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis noch nicht erreicht wurde.

Die Vorgehensweise war jedoch in beiden Studienarmen nicht adäquat. Die zugelassene Dosierung von Dapagliflozin beträgt gemäß Fachinformation⁷ 10 mg einmal täglich; jedoch wurde Dapagliflozin entgegen dieser Angaben in Abständen von 3 Wochen jeweils von initial 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich 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 und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen.

Auch das Vorgehen bzgl. der Titration im Kontrollarm war nicht sachgerecht. Gemäß Studienprotokoll war es vorgesehen Glipizid von initial 5 mg, weiter auf 10 mg und danach auf 20 mg zu titrieren. Laut der österreichischen Fachinformation von Glipizid wird jedoch 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 und auch bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten) durchgeführt wurde, ist damit laut Fachinformation nur in Einzelfällen möglich und stellt ein für die Mehrheit der Patienten nicht adäquates Vorgehen dar. 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

7 Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2017.

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 mg, 15 mg 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.

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 Titrationsschritten 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.

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 Metformin-Dosis von mindestens 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. 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 Fachinformation 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 ist die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten.

Neben den beschriebenen Unsicherheiten, die sich aus den Titrationsschemata von Dapagliflozin und Glipizid sowie der Metformin-Dosierungen ergeben, ist für einen Teil der Patienten fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Diese Unsicherheit resultiert daraus, dass in beiden Studienarmen der Studie D1690C00004 das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird, lag. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung⁸ 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%⁸.

Insgesamt können die Ergebnisse der Studie D1690C00004 aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der

⁸ 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.

Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. Die Studie D1690C00004 kann aus diesem Grund, wie bereits zur Erstbewertung von Dapagliflozin/Metformin, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden.

Fazit

Zusammengenommen kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien DapaZu und D1690C00004 nicht geeignet sind für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Zweifachkombination Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Studie DapaZu entspricht das vorgenommene Titrationsschema von Glimepirid im Kontrollarm nicht einer adäquaten patientenindividuellen Titration entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien und Angaben der Fachinformation. Laut Fachinformation ist eine Titration oberhalb von 4 mg/Tag Glimepirid nicht regelhaft, sondern bei Einzelfällen als Titrationsschritt vorzusehen, in der Studie wurde eine Titration oberhalb von 4 mg/Tag jedoch einem Großteil der Patienten vorgenommen. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Hypoglykämien sind aufgrund des nicht adäquaten Titrationsschemas von Glimepirid sowie der ungleichen HbA1c-Werte der Patienten im Dapagliflozin- und Kontrollarm nicht mit ausreichender Sicherheit interpretierbar.

Auch die Ergebnisse der Studie D1690C00004 können aufgrund der methodischen Mängel nicht interpretiert werden. Dies resultiert insbesondere aus der nicht adäquaten Vorgehensweise in der Titrationsphase, da zum einen eine Titration von Dapagliflozin nicht zulassungskonform ist und zum anderen ein nicht adäquates Titrationsschema von Glipizid im Kontrollarm angewendet wurde. Darüber hinaus wurde in der Studie die Metformin-Dosis in Abhängigkeit von der Dosis zu Studienbeginn standardisiert und bei einem Teil der Patienten sogar reduziert. Auch dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und könnte zusammen mit der nicht adäquaten Vorgehensweise in der Titrationsphase möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z. B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen.

Zusammengenommen sind die Studienergebnisse der beiden Studien aufgrund des Studiendesigns hochverzerrt und eine valide Interpretation der Endpunkte ist nicht möglich. Aus diesem Grund stellt der G-BA fest, dass für Patienten, die mit der Zweifachkombination aus Dapagliflozin mit Metformin behandelt werden, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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

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

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene IMS-Health-Disease-Analyzer-Studie ist mit Unsicherheiten behaftet, da detaillierte Informationen z. B. zu Ein- und Ausschlusskriterien oder Kriterien der Zuordnung zu Therapiestufen in der Disease-Analyzer-Studie der Firma IMS Health für Diabetes mellitus Typ 2 fehlen.

Aus diesem Grund berücksichtigt der G-BA für den vorliegenden Beschluss die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen. Für die vorliegende Therapiesituation „Zweifachkombination Dapagliflozin/Metformin“ wird demnach eine Patientenzahl von ca. 468 700 Patienten angegeben.

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: 8. Mai 2018):

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: 1. Juni 2018).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten (Tabl.) bzw. Einzeldosen (Injektionen) 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.

Laut Fachinformation erfolgt die Gabe von Dapagliflozin/Metformin zweimal täglich entweder in der Wirkstärke 5 mg Dapagliflozin/850 mg Metformin oder 5 mg Dapagliflozin/1000 mg Metformin, dabei beträgt die Tagesgesamtdosis 10 mg Dapagliflozin.

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 bzw. 1000 mg Metformin pro Tablette mit einer 2-mal täglichen Gabe zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit 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, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimepirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin

empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin/Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Sulfonylharnstoff			
Glibenclamid oder	1-2 x täglich	kontinuierlich	365
Glimepirid	1 x täglich	kontinuierlich	365
Empagliflozin	1x täglich	kontinuierlich	365
Liraglutid	1x täglich	kontinuierlich	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Einheiten (Tabl., Einzeldosen) /Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabl., Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin/ Metformin	5 mg/850 mg bzw. 5 mg/1.000 mg	10 mg/1.700 mg bzw. 10 mg/2.000 mg	196	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	850 mg bzw. 1.000 mg	1.700 mg bzw. 2.000 mg	180	730
Sulfonylharnstoff				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Einheiten (Tabl., Einzeldosen) /Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabl., Einzeldosen)
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg ⁹ 1 - 6 mg	1,75 mg - 10,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 – 1095 365
Empagliflozin	10 mg bzw. 25 mg	10 mg bzw. 25 mg	100	365
Liraglutid	6 mg/ml ¹⁰	1,2 mg bzw. 1,8 mg	100 – 150	365

Abkürzungen: Tabl. = Tablette.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid 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.

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin/Metformin (5 mg/850 mg)	124,97 €	1,77 €	6,31 €	116,89 €
Dapagliflozin/Metformin (5 mg/1000 mg)	124,97 €	1,77 €	6,31 €	116,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin ¹¹ (850 mg)	18,05 €	1,77 €	0,56 €	15,72 €
Metformin ¹¹ (1.000 mg)	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €

9 Bei Glibenclamid wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt.

10 Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

11 Festbetrag Stufe I

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sulfonylharnstoff				
Glibenclamid ¹¹ oder	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
Glimepirid ¹¹ (1 mg)	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
Glimepirid ¹¹ (6 mg)	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
Empagliflozin (10 mg)	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Empagliflozin (25 mg)	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Liraglutid	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €

Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 der vorliegenden Patientengruppe, diese nicht berücksichtigt wurden.

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 3. Februar 2017, eingegangen am 3. Februar 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der

zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. März 2017 statt.

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 21. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin / Metformin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Dapagliflozin / Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. März 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Mai 2018 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 12. Juni 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Mai 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Mai 2018 30. Mai 2018 6. Juni 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juni 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken