

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 1)

Vom 17. Oktober 2019

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 (Forxiga®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	9
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19

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

Der Wirkstoff Dapagliflozin wurde am 15. November 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 20. März 2019 hat Dapagliflozin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. April 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dapagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet (erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2019 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 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 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 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 (Forxiga[®]) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

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

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. Insuline (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie des Typ-1-Diabetes mellitus zugelassen.
- 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 1 bei Erwachsenen vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16.10.2014: Insulin degludec.
- zu 4. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Derzeit liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulinanaloga vor, die einen präventiven Effekt bezüglich Mikroangiopathien belegen. Hinsichtlich des geringeren Risikos für das Auftreten (nächtlicher) Hypoglykämien werden Insulinanaloga neben Humaninsulin in der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes sowie in den NICE-, ADA- und SIGN-Leitlinien empfohlen. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen bei Humaninsulin, und in Hinblick auf die Leitlinien-Empfehlungen für Insulinanaloga bezüglich des geringeren Risikos für (nächtliche) Hypoglykämien, stellen Humaninsulin und Insulin-Analoga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro), nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Bei unzureichend eingestellter Blutzuckerkontrolle in der Indikation Diabetes mellitus Typ 1 entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht.

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 wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Studien DEPICT 1 und DEPICT 2

Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 1 wurden die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 vorgelegt. Beide Studien haben ein identisches Studiendesign (Zwillingsstudien) und werden nachfolgend gemeinsam beschrieben. Die Studien wurden doppelblind, parallel, randomisiert, Placebo-kontrolliert und multizentrisch in Asien, Europa sowie Süd- und Nordamerika im Zeitraum von 11/2014 bis 04/2018 durchgeführt. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin verglichen mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1, die seit mindestens 12 Monaten mit Insulin behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Behandlungsbeginn einen HbA1c zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ und einen BMI $\geq 18\text{ kg/m}^2$ aufweisen. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (BMI von $\geq 27\text{ kg/m}^2$) innerhalb der Studien entsprechen ca. 58 % (N = 299 bei DEPICT 1) bzw. ca. 48 % (N = 262 bei DEPICT 2) der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.

Die Patientinnen und Patienten erhielten 8 Wochen vor der Randomisierung eine Optimierung der Insulinbehandlung, um ihre Diabeteskontrolle zu verbessern (sogenannte Lead-in-Phase). Die Optimierung der Insulinbehandlung fand dabei nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes auf Basis der durch die Patientin oder den Patienten gemessenen Blutglukosewerte und im Einklang mit den individuellen Bedürfnissen der Patientin oder des Patienten sowie den lokalen Leitlinien statt. Patientinnen und Patienten, bei denen im Monat vor Studienbeginn Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien oder schweren Hypoglykämien auftraten, waren aus den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 ausgeschlossen. Zu Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation (Dapagliflozin bzw. Placebo) wurde im Studienprotokoll eine Reduktion der Insulindosis um bis zu 20 % empfohlen, um das initiale Risiko von Hypoglykämien zu senken. Die Insulinreduktion war nicht obligatorisch und oblag bzgl. Zeitpunkt und Ausmaß dem Ermessen des Arztes. Bei erfolgter Reduktion sollte unter engmaschiger Kontrolle eine Rücktitration auf die Anfangsdosis angestrebt werden. Eine Reduktion zu Beginn der Behandlung entspricht zwar der Empfehlung in der Fachinformation von Dapagliflozin, für den Vergleichsarm entsteht dadurch jedoch zunächst eine inadäquate Behandlung, da die Dosis trotz optimierter Insulintherapie gesenkt wurde. Dies wurde endpunktspezifisch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Im weiteren Studienverlauf konnte die Insulinbehandlung nach den oben genannten Kriterien patientenindividuell angepasst und optimiert werden.

Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studien jeweils 52 Wochen und unterteilte sich in eine 24-wöchige Kurzzeittherapie, gefolgt von einer 28-wöchigen Langzeittherapie.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Veränderung des HbA1c-Werts von Behandlungsbeginn zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität sowie zu UEs einschließlich Hypoglykämien und diabetischen Ketoacidosen (DKAs).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In beiden Studien sind nach jeweils 52 Wochen keine Todesfälle aufgetreten. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

HbA1c-Wert

Anhand des HbA1c-Werts wird der Anteil des glykierten Hämoglobins im Patientenblut bestimmt. Der HbA1c-Wert wird als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 angesehen.

Für den HbA1c-Wert werden im Dossier 2 verschiedene Operationalisierungen vorgelegt. Für die Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zu Baseline ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin (MD -0,33 % [-0,47; -0,19]; $p < 0,001$).

Für die Responderanalyse HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ % (RR 1,92 [1,48; 2,50]; $p < 0,001$) ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

Bei der Betrachtung der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts kann ein irrelevanter Gruppenunterschied zwar nicht ausgeschlossen werden, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der allgemein verwendeten Relevanzgrenze von 0,3 Prozentpunkten liegt, jedoch ist die Effektrichtung konsistent zu den Ergebnissen der Responderanalyse. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt HbA1c (als ausreichend valider Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen) ein Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D wird vom Patienten selbst die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

HFS-II (Worry Subscale)

Der HFS-II (*Hypoglycemia Fear Survey*) ist ein Fragebogen, in dem Sorgen und Befürchtungen im Zusammenhang mit Hypoglykämien erfasst werden. Der Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) wurde nur in der Studie DEPICT 2 erhoben. In der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

Nebenwirkungen

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

Abbruch wegen UEs

Mit dem Dossier wurden widersprüchliche Auswertungen zum Endpunkt *Abbruch wegen UEs* vorgelegt, die erst mit vorgelegten Informationen im Stellungnahmeverfahren adressiert werden konnten. In der Metaanalyse zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

In der Metaanalyse für symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl) zeigt sich unter Einschluss der fehlerhaft randomisierten Patientinnen und Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin. Auch die Sensitivitätsanalyse im Addendum (ohne fehlerhaft randomisierte Patienten) zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl) zeigte sich jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vor- oder Nachteil von Dapagliflozin.

Insgesamt lässt sich auf Basis der Ergebnisse in diesem Endpunkt kein negativer Effekt ableiten.

schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagoninjektion oder Glucose i.v. behandelt wurden) zeigte sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Dapagliflozin.

schwerwiegende Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

diabetische Ketoacidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen (unterteilt in mögliche bzw. mögliche + definitive) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für die Endpunkte Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

Harnwegsinfektionen

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

Gesamtbewertung / Fazit

Der Nutzenbewertung von Dapagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen einem BMI ≥ 27 kg/m², mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, liegen die zwei Zwillingsstudien DEPICT 1 und DEPICT 2 vor. Verglichen wurde in diesen Studien die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu Insulin. Aufgrund des erhöhten Risikos für diabetische Ketoacidosen bei Patienten mit niedrigem BMI (unter 27 kg/m²) wurde die Zulassung auf Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m² eingeschränkt³.

Für Dapagliflozin zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle auf Basis der Ergebnisse zum HbA1c-Wert, der in zwei verschiedenen Operationalisierungen erhoben wurde. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Veränderung des HbA1c-Werts sowie bei den Responderanalysen (HbA1c-Reduktion um $\geq 0,5$ Prozentpunkte).

Bei dem Endpunkt symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ergibt sich für den Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl ein Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin. Für symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl) zeigte sich jedoch kein Nachteil von Dapagliflozin. Insgesamt lässt sich auf Basis der Ergebnisse in diesem Endpunkt kein negativer Effekt ableiten.

In den Endpunkten Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Bei den anderen erhobenen Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Studienergebnisse überwiegt der positive Effekt von Dapagliflozin auf die Senkung des validen Surrogatendpunkts HbA1c-Wert gegenüber den Nachteilen in den Nebenwirkungen, weshalb für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein geringer Zusatznutzen festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Nutzenbewertung von Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², mit einem unzureichend kontrollierten Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, erfolgt auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direkt vergleichenden Studien mit identischem Studiendesign (DEPICT 1 und DEPICT 2).

In die Studien wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, die einen BMI ≥ 18 kg/m² aufweisen. Relevant für die Nutzenbewertung sind nur 58 % der Patienten in der Studie DEPICT 1 bzw. 48 % der Patienten in der Studie DEPICT 2, die jeweils der zulassungskonformen Patientenpopulation mit einem BMI ≥ 27 kg/m² entsprechen.

Für beide DEPICT-Studien wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Aufgrund eines Randomisierungsfehlers in der Studie DEPICT 1 wurden die ersten 55 eingeschlossenen Patienten von der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte ausgeschlossen, jedoch nicht für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen. Mit dem Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer weitere Auswertungen vor, sodass im Addendum des IQWiG die Ergebnisse ohne diese

³ EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/edistride-h-c-4161-ws-1344-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff 2019-09-23]

Patienten aufgeführt werden. Die nachgereichten Auswertungen erlauben eine bessere Einschätzung der eingereichten Daten, jedoch bestehen weiterhin Restunsicherheiten.

Während einer 8-wöchigen Lead-in-Phase vor der Randomisierung erhielten die Patienten eine Optimierung ihrer Insulinbehandlung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Anschließend wurde zu Behandlungsbeginn gemäß Studienprotokoll eine bis zu 20-prozentige Reduktion der Insulindosis in beiden Studienarmen vorgegeben. Dies liegt zwar in der Empfehlung der Fachinformation für Dapagliflozin begründet, jedoch entstand dadurch eine zunächst inadäquate Behandlung der Patienten im Vergleichsarm, die trotz zuvor optimierter Insulintherapie ihre Insulindosis reduzieren mussten. Dadurch muss davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse zum HbA1c-Wert im Vergleichsarm höher sind als im Versorgungsalltag unter optimierter (Insulin-)Therapie. Daher ist der Effekt für den Endpunkt potentiell überschätzt. Aus diesem Grund wird der Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (in den beiden Operationalisierungen Veränderung des HbA1c-Werts bzw. HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ Prozentpunkte) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Darüber hinaus wurden Patienten, bei denen im Monat vor Studienbeginn Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien oder schwere Hypoglykämien auftraten, aus den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 ausgeschlossen. Damit könnten die Ergebnisse zu den Endpunkten Hypoglykämien und Senkung des HbA1c-Wertes verzerrt sein.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) vom G-BA bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs DEPICT 1 und DEPICT 2 vor, in denen Dapagliflozin gegen Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu Insulin, verglichen wurde.

Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor. Im Bezug auf die Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Dapagliflozin zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle auf Basis der Ergebnisse zum HbA1c-Wert, der in zwei verschiedenen Operationalisierungen erhoben wurde. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des HbA1c-Werts zu Gunsten der Dapagliflozin-Therapie, dessen Relevanz jedoch nicht abschließend beurteilt werden kann sowie bei den Responderanalysen (HbA1c-Reduktion um $\geq 0,5$ Prozentpunkte).

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Endpunkten Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Patienten, die mit Dapagliflozin behandelt wurden.

Bei der Interpretation des Morbiditätsendpunkts Senkung des HbA1c-Werts verbleiben Unsicherheiten aufgrund eines Verzerrungspotentials durch die im Studienprotokoll vorgegebene initiale Senkung der optimierten Insulindosis sowie durch den Ausschluss von Patienten, die vier Wochen vor der Studie schwere Hypoglykämien aufwiesen. Daher kann trotz des Vorliegens von zwei Studien für den statistisch signifikanten Unterschied in diesem Endpunkt für Dapagliflozin gegenüber der Kontrolle maximal von einem Anhaltspunkt ausgegangen werden.

In der Gesamtschau der Studienergebnisse überwiegt der positive Effekt von Dapagliflozin auf die Senkung des validen Surrogatendpunkts HbA1c-Wert gegenüber den Nachteilen in den Nebenwirkungen, weshalb für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber einer Therapie mit Insulin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen 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 im Dossier sowie in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen für das vorliegende Anwendungsgebiet, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus mit Unsicherheiten behaftet sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. September 2019):

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2019).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen 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 Dapagliflozin wird die einmal tägliche Dosierung von 5 mg empfohlen. Dapagliflozin darf nur in Ergänzung zu Insulin angewendet werden.

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 für Humaninsulin (NPH-Insulin) als „1 – 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation⁴ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. 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 zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen⁵.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, sowie der erhöhte BMI der Patientenpopulation für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

⁴ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2019.

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 11.09.2019].

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Insulinaloga				
Insulin detemir	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Insulin glargin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ggf. zzgl. Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Kurzwirksame Insulinanaloga				
Insulin aspart	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Insulin glulisin	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Insulin lispro	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Zzgl. Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
<u>Intensivierte konventionelle Insulin-therapie</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 I.E. - 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 I.E. - 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie⁶</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 I.E. -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 I.E. -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
Langwirksame Insulinanaloga					
Insulin detemir (Monotherapie)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 E. -	365	14.052,5 E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 E.		28.105 E.
Insulin detemir +	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 E -	365	5.621 E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 E.		16.863 E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 I.E. -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
Insulin glargin (Monotherapie)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 E. -	365	14.052,5 E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 E.		28.105 E.

⁶ 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Insulin glargin +	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 E. -	365	5.621 E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 E.		16.863 E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 I.E. -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
Kurzwirksame Insulinanaloga					
Insulin aspart	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 E. -	365	5.621 E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 E.		16.863 E.
Insulin glulisin	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 E. -	365	5.621 E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 E.		16.863 E.
Insulin lispro	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 E. -	365	5.621 E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 E.		16.863 E.
Zzgl. Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 I.E. -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für Humaninsulin 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 Berechnung der zu bewertenden Arzneimittelkosten (Dapagliflozin + Insulintherapie) wurde beispielhaft für die Insulintherapie eine ICT zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Kosten der zVT (Humaninsulin oder Insulinanaloge) wurde exemplarisch für die Insulintherapie eine ICT zugrunde gelegt. Die Kosten der Insulinanaloge wurden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Humaninsulin als Bolusinsulin berechnet. Kurzwirksame Insulinanaloge wurden in Kombination mit Humaninsulin (NPH-Insulin) berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	28 FTA	37,39 €	1,77 €	1,46 €	34,16 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁷	3.000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁷	3.000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁷	3.000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁷	3.000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Insulin detemir	3.000 E.	144,80 €	1,77 €	7,41 €	135,62 €
Insulin glargin	3.000 E.	123,75 €	1,77 €	6,24 €	115,74 €
Insulin aspart	3.000 E.	123,99 €	1,77 €	6,26 €	115,96 €
Insulin glulisin	3.000 E.	124,01 €	1,77 €	6,26 €	115,98 €
Insulin lispro	3.000 E.	107,04 €	1,77 €	5,32 €	99,95 €
Abkürzungen: E. = Einheiten; I.E. = Internationale Einheiten; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019

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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

⁷ Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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.

Zur Erkennung einer möglichen diabetischen Ketoazidose vor Beginn der Behandlung sowie während der Behandlung mit Dapagliflozin, müssen Ketonkörper-Messungen im Blut durchgeführt werden. Da die Häufigkeit dieser Messung patientenindividuell unterschiedlich ist, kann die Anzahl der zu verwendenden Teststreifen nicht näher quantifiziert werden. Die Messung kann sowohl im Blut als auch im Urin erfolgen, jedoch ist entsprechend der Fachinformation die Messung der Ketonkörper-Spiegel im Blut der Messung im Urin vorzuziehen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ⁸	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal-nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Dapagliflozin	Ketonkörper-Teststreifen (Urin)	7,26 €	Patienten-individuell	Patienten-individuell
	Ketonkörper-Teststreifen (Blut)	19,19 €	Patienten-individuell	Patienten-individuell
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal-nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Insulin detemir (Monotherapie)	Blutzucker-teststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-	16,90 €	1 – 2 x	365 – 730

⁸ Anzahl Blutzuckerteststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Oktober 2019.

	nadeln		täglich	
Insulin detemir + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker- teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal- nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Insulin glargin (Monotherapie)	Blutzucker- teststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal- nadeln	16,90 €	1 x täglich	365
Insulin glargin + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker- teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal- nadeln	16,90 €	4 x täglich	1.460
Insulin aspart + NPH- Insulin	Blutzucker- teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal- nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Insulin glulisin + NPH- Insulin	Blutzucker- teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal- nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Insulin lispro + NPH- Insulin	Blutzucker- teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal- nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 17. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. April 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dapagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2019 statt.

Mit Schreiben vom 9. September 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. September 2019 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. September 2019 1. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken