

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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2))

Vom 19. Dezember 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 (Juli 2019.....)	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	20
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	24
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.4 Therapiekosten	25
3. Bürokratiekosten	34
4. Verfahrensablauf	34

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

Nachdem der Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) erstmalig zum 15. Dezember 2012 in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt. Mit Beschluss vom 6. Juni 2013 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Dapagliflozin ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patientengruppen nicht belegt ist.

Mit Beschluss vom 21. Juni 2018 hatte der G-BA eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Zweifachkombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Studie „DapaZu“) durchgeführt und festgestellt, dass für Dapagliflozin in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Mit Schreiben vom 21. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung für das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin gemäß 5. Kapitel § 14 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) gestellt. In seiner Sitzung am 7. März 2019 hatte der G-BA beschlossen, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 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 DECLARE-TIMI 58 durchgeführt wird.

Mit Beschlüssen vom 7. März 2019 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V innerhalb der genannten Frist entsprechend der Aufforderung durch den G-BA vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 Verfo am 18. Juni 2019 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 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 (Juli 2019)

“Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

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

a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko², die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko², die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid⁴

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

² hohes kardiovaskuläres Risiko ist im vorliegenden Fall anhand der DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Studienprotokoll, Wiviott et. al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 40 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen ≥ 60 Jahre und Männer ≥ 55 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit ≥ 5 Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)

³ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

⁴ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko², die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin⁴ oder
- Humaninsulin + Liraglutid⁴ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

d2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko², die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren³ erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin⁴ *oder* Liraglutid⁴)

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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben:

Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloge) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für

die Kombinationstherapie bestehen auch für andere 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. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- 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), Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): 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, Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin): 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; Beschluss vom 16. Mai 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): 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 orale 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 (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 (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen).
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen 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; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).

zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{5,6}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁷.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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

anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 und der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁸ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens 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 ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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

⁸ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

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.

Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist ein Sulfonylharnstoff einzusetzen.

Zu Patientengruppe „b)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ist ggf. in Einzelfällen bei Patienten, bei denen Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist, Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Da es sich um eine insgesamt kleine Patientengruppe handelt, wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zu Patientengruppe „c)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin⁴ oder mit Liraglutid⁴ indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin⁴ und Liraglutid⁴ gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „d)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) gilt im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

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

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

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:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist
 - a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁰ erhalten
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
 - b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten¹⁰
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
 - c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁰ erhalten

⁹ hohes kardiovaskuläres Risiko ist im vorliegenden Fall anhand der DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Studienprotokoll, Wiviott et. al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 40 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen ≥ 60 Jahre und Männer ≥ 55 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit ≥ 5 Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)

¹⁰ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁰ erhalten

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Patientenübergreifende Aspekte

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens für die erneute Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Dapagliflozin für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen die Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden ausschließlich Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko⁹ untersucht.

Daten für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko, die auch vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Dapagliflozin umfasst sind, wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer nachträglich eine Literaturrecherche nach Studien mit Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und identifiziert keine für die frühe Nutzenbewertung geeigneten Studien. Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass keine für die frühe Nutzenbewertung geeigneten Studien vorliegen, die einen Vergleich von Dapagliflozin gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die kein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, ermöglichen würden. Zu diesen Patientenpopulationen wurden in den bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien bereits bewertet. Daher ist für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko im vorliegenden Anwendungsgebiet – Patientengruppen a1), b1), c1) und d1) – der Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹ Studie DECLARE-TIMI 58

Für die erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V liegt sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie die Studie DECLARE-TIMI 58 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko⁹ vor.

In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm wurde jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gegeben. Aufgrund des Designs der Studie DECLARE-TIMI 58 sind in der Gesamtpopulation Patienten mit unterschiedlichen Vergleichstherapien umfasst. Diese lassen sich nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen gemäß den

Vorgaben vom G-BA für die entsprechenden Patientengruppen a2), b2), c2) und d2) sowie die jeweils festgelegten Vergleichstherapieoptionen einteilen. Auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen waren nicht dazu geeignet, die Patientengruppen zu differenzieren. Daher kann eine Beurteilung der Studie DECLARE-TIMI 58 nur patientenübergreifend für die Patientengruppen a2), b2), c2) und d2) gemeinsam erfolgen.

Bei der Studie DECLARE-TIMI 58 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte zweiarmige Studie, die multizentrisch in Afrika, Asien Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie DECLARE-TIMI 58 wurden erwachsene Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert im Bereich von $\geq 6,5$ % und < 12 % eingeschlossen, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko war wie folgt definiert.

Bei Patienten mit einem Mindestalter von 40 Jahren musste eine **manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** mit mindestens einem der folgenden Kriterien vorliegen: ischämische Herzkrankheit (belegt durch vorherigen Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypassoperation oder ≥ 50 % Stenose in mindestens 2 Koronararterien), periphere arterielle Verschlusskrankheit (belegt durch vorherige Behandlung der peripheren Arterien, Amputation der unteren Extremitäten aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder bestehende Symptome einer Claudicatio intermittens in Kombination eines Knöchel-Arm-Index $< 0,90$ innerhalb der letzten 12 Monate) oder zerebrovaskuläre Erkrankung (belegt durch vorherigen Schlaganfall, Carotis-Stenting oder -endarterektomie).

Bei Frauen mit einem Mindestalter von 60 Jahren und Männer mit einem Mindestalter von 55 Jahren musste mindestens ein **Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung** mit mindestens einem der folgenden Kriterien vorliegen: Dyslipidämie (belegt durch einen LDL-C-Wert > 130 mg/dl innerhalb der letzten 12 Monate oder durch eine vom Arzt verschriebene lipidsenkende Therapie im Rahmen einer Hypercholesterinämie mit bestätigter Dokumentation eines LDL-C-Wertes > 130 mg/dl), Hypertonie (belegt durch erhöhten systolischen Blutdruck [> 140 mmHg] sowie erhöhten diastolischen Blutdruck [> 90 mmHg] zum Studieneinschluss oder durch eine vom Arzt verschriebene antihypertensive Therapie), oder aktuelles Rauchen (≥ 5 Zigaretten / Tag für mindestens 1 Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung). Bei ca. 60 % der Patienten bestand mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung, ohne eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; dabei war der häufigste Risikofaktor Hypertonie. Die restlichen etwa 40 % der Patienten wiesen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf, von denen ein Großteil eine ischämische Herzkrankheit hatte.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen: die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt; mit einem Anteil von 62 % waren sie überwiegend männlich; etwa 44 % der Studienteilnehmer sind der Region Europa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 8,3 % und der systolische Blutdruck bei 135 mmHg. Im Durchschnitt betrug die Diabetesdauer 12 Jahre.

Insgesamt wurden 17160 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Dapagliflozin 10 mg (N = 8582) oder Placebo (N = 8587) zugeteilt, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Behandlung und kardiovaskulären Hintergrundtherapie verabreicht wurden. Nahezu alle Patienten (98 %) erhielten bereits zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie, ca. 41 % wurden mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) behandelt, ca. 81 % mit Metformin und mehr als 40 % mit Sulfonylharnstoff. Über 80 % der Studienteilnehmer wurden zu Studienbeginn mindestens eine kardiovaskuläre

Begleitbehandlung mit u.a. Antihypertensiva, Lipidsenker und/oder antithrombotischer Medikation verabreicht.

Um die von der American Diabetes Association ADA und European Association for the Study of Diabetes EASD empfohlenen glykämischen Zielwerte¹¹ zu erreichen, sollte die antidiabetische Hintergrundtherapie nach Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden. Eine Behandlung u.a. mit einem anderen SGLT-2-Hemmer war zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt. Laut Studienprotokoll sollte ein patientenindividueller HbA1c-Wert von <7,0 % angestrebt werden, und bei einigen Patienten, z. B. mit schweren Hypoglykämien in der Vergangenheit, waren weniger stringente Zielwerte vorgesehen. Auch die Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß lokalen Standards durchgeführt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt MACE, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Ab dem Amendement 5 wurde als zusätzlicher primärer Endpunkt ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod erhoben. Es wurden weitere Morbiditätsendpunkte bezüglich der Progression einer Nierenerkrankung erhoben. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht untersucht.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert geplant, bis mindestens 1390 Patienten mit einem bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis (MACE) erfasst werden. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 4,2 Jahren in beiden Behandlungsarmen. Patienten, die die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiter beobachtet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß Studienprotokoll sollten die verblindeten Prüfarzte die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. Dies galt von Beginn der Studie an und später zu jedem Zeitpunkt während der gesamten Studiendauer. Zwar war die Gabe von anderen SGLT-2-Hemmer während der verblindeten Phase nicht erlaubt, dies liegt aber im Design der DECLARE-TIMI 58 begründet. So hätte es wegen der Verblindung die Möglichkeit gegeben, dass die Patienten im Interventionsarm neben Dapagliflozin einen weiteren SGLT-2-Hemmer erhalten, wenn der Ausschluss für andere SGLT-2 Hemmer (z. B. Empagliflozin) nicht bestanden hätte. Die Anwendung von GLP-1-RA (z. B. Liraglutid) war hingegen im gesamten Studienverlauf erlaubt, sofern diese nach Ansicht der behandelnden Prüfarzte als indiziert erachtet war. Demnach wurde bei ca. 9 % der Patienten im Interventionsarm und 11 % im Kontrollarm eine Begleittherapie mit GLP-1-RA neu initiiert.

Nach Studienbeginn wurde etwa ca. 49 % der Patienten im Interventionsarm bzw. ca. 54 % der Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Insulin verabreicht. Betrachtet man dabei den Anteil an Patienten, die während der Studie eine Insulintherapie neu begonnen haben im Verhältnis zu solchen Patienten, die zu Beginn der Studie noch keine Insulintherapie erhielten, wird folgendes festgestellt: mit 22,6 % im Vergleichsarm gegenüber 12,1 % im Interventionsarm haben fast doppelt so viele insulinnaive Patienten in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Dapagliflozingrouppe eine Therapie mit Insulin im Studienverlauf neu begonnen.

¹¹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Diabetes Care 2012; 35: 1364-1379

Bezogen auf die Therapieoptimierung beispielsweise durch den Beginn einer zusätzlichen antidiabetischen Therapie für mindestens drei Monate während der Studie erfolgte dies mit 50 % bei einem deutlich höheren Anteil an Patienten im Vergleichsarm gegenüber 35 % im Interventionsarm.

Im Hinblick auf die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes im Studienverlauf der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde trotz des progressiven Verlaufs der Erkrankung eine durchschnittliche Senkung im HbA1c-Wert von 8,3 % zu Studienbeginn auf 7,9 % nach 4 Jahren im Interventionsarm bzw. von 8,3 % auf 8,1 % entsprechend im Vergleichsarm erreicht. Damit liegen zumindest die HbA1c-Werte näherungsweise etwa in den Zielbereichen, die laut Leitlinien¹² bei älteren Patienten mit lang anhaltender Diabetes Erkrankung, bei solchen Patienten mit schweren Komorbiditäten sowie mit schweren Hypoglykämien in der Vergangenheit, oder bei denen eine fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankung besteht, zu erwarten sind. Gemäß einer aktuellen Leitlinie¹² der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) liegen die HbA1c-Zielwerte bei diesen Patienten in den Bereichen < 8 % oder ≤ 9 %. Dennoch wurde für einen Teil der Patienten, insbesondere bei denjenigen, für die gemäß den Empfehlungen der ESC/EASD-Leitlinie¹² ein HbA1c-Zielwert von < 7,0 % angestrebt werden soll, keine ausreichende Senkung der HbA1c-Werte erreicht.

In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie DECLARE-TIMI 58 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die DECLARE-TIMI 58 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunkts „tödlicher Myokardinfarkt“ bzw. „tödlicher Schlaganfall“ vor.

Kombinierter Endpunkt MACE und kardiovaskulärer Tod

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Im kombinierten Endpunkt MACE und im Endpunkt kardiovaskulärer Tod¹³ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Herzinsuffizienz

Im kombinierten Endpunkt Herzinsuffizienz bestehend aus den Einzelkomponenten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „schwere Herzinsuffizienz (SMQ

¹² Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

¹³ Im Beschluss nicht separat dargestellt

Herzinsuffizienz)“ zeigen sich jeweils in den Einzelkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Das Ausmaß wird aufgrund der Effektgröße jedoch nicht mehr als gering eingestuft.

Nierenerkrankung

Bei der „Nierenerkrankung“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt hinsichtlich Folgekomplikationen aufgrund einer Nierenerkrankung, der aus folgenden Einzelkomponenten besteht:

- bestätigte anhaltende ≥ 40 % Reduktion der eGFR zu eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Gleichung),
- Nierenerkrankung im Endstadium bestehend aus den Komponenten:
 - Dialyse ≥ 90 Tage,
 - Nierentransplantation
 - bestätigte anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²)
- Nierentod.

Die Einzelkomponente „*bestätigte anhaltende ≥ 40 % Reduktion der eGFR zu eGFR < 60 ml/min/1,73 m²*“ weist auf eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion hin, beginnend ab CKD-Stadium 3 (mit moderater Funktionseinschränkung), einschließlich Stadium 4 und 5 (mit schwerer Funktionseinschränkung und chronisches Nierenversagen). Das Erreichen des CKD-Stadium 4 und 5 ist patientenrelevant. Es bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen im G-BA, inwieweit das CKD-Stadium 3 als patientenrelevant eingestuft wird. Der Anteil der Patienten in der Studie, die das CKD-Stadium 3 erreicht haben, kann nicht abgeschätzt werden.

Im kombinierten Endpunkt Nierenerkrankung, sowie jeweils für die Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR“ und „Nierenerkrankung im Endstadium“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin gegenüber der Kontrolle. Das Ausmaß wird aufgrund der Effektgröße jedoch nicht mehr als gering eingestuft.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Bei den Endpunkten „Behandlung der Retinopathie“ und „chirurgische oder spontane nicht chirurgische Amputationen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Zur Gesamtrate der UE liegen keine Daten vor, weil in der Studie nicht alle UE vollständig dokumentiert wurden. Es wurden nur SUE, Abbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse per prädefinierter PT-Sammlung erfasst.

Im Dossier wurden zunächst lediglich Auswertungen zur Gesamtrate von SUE vorgelegt, die nur bis 30 Tage nach Therapieabbruch nachbeobachtet wurden. Zudem beinhalteten diese Auswertungen Ergebnisse zu renalen Ereignissen und Nierenkomplikationen, die in den Morbiditätsendpunkten bereits erfasst wurden. Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Auswertungen zu SUE vor, die die gesamte Beobachtungsdauer bis zur letzten Visite erfassen und Folgekomplikationen einschließlich

renaler Ereignisse und Retinopathien ausschließen. Diese Daten zur Gesamtrate von SUE zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin.

Für die Endpunkte „Abbruch wegen UE“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Spezifische UE

Für den Endpunkt Blasenkarzinom ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin. Für den Endpunkt „definitive diabetische Ketoazidose“ hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Bei den Endpunkten „Brustkrebs“, „Prostatakarzinom“, „wahrscheinliche bzw. mögliche diabetische Ketoazidosen“ sowie „Symptome eines Volumenmangels“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert im Mittel von 8,3 %. Bis zum Monat 48 konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Dapagliflozin-Arm um 0,4 % gesenkt werden, wohingegen bei Patienten im Vergleichsarm der Wert um 0,2 % gesenkt wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht

Zu Studienbeginn wogen die Patienten in beiden Behandlungsarmen im Mittel ca. 91 kg. Bis zum Monat 48 reduzierte sich das Körpergewicht im Dapagliflozin-Arm durchschnittlich um 3,5 kg, während es sich im Vergleichsarm um 1,6 kg reduzierte. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Zu den einzelnen Therapieregimen:

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁴

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) vorgelegt, die geeignet gewesen wäre, um den Zusatznutzen

¹⁴ hohes kardiovaskuläres Risiko ist im vorliegenden Fall anhand der DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Studienprotokoll, Wiviott et. al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 40 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen ≥ 60 Jahre und Männer ≥ 55 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit ≥ 5 Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)

einer Dapagliflozin-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹ mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2, in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung, zu bewerten, wenn eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁴, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁵ erhalten

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) vorgelegt, die geeignet gewesen wäre, um den Zusatznutzen einer Dapagliflozin-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹ mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ-2, in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung, zu bewerten, wenn eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

In der für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁹ vorgelegten Studie DECLARE-TIMI 58 wurden lediglich 1,9 % der Patienten mit Dapagliflozin ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“, berücksichtigt wurde. Folglich lassen sich aus dieser Studie keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁹ ableiten, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁴

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurden keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder mit Empagliflozin) vorgelegt, die geeignet gewesen wäre, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹ mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, wenn die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁴ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁵

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

¹⁵ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, S. 10 ff.

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁴

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Metformin) vor, die geeignet gewesen wären, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹ mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, wenn die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁴ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁵

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, S. 10 ff.

d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁴

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Optimierung des Humaninsulinregimes, ggf. + Metformin) vor, die geeignet gewesen wären, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko⁹ mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

d2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁴ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁵

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, S. 10 ff.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung nach §35a SGB V aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von Dapagliflozin als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung bei Erwachsenen wurde die Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. Anhand der vorgelegten Daten können nur Aussagen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko getroffen werden. Für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko liegen keine geeigneten Studien für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Studie wurde Dapagliflozin gegenüber Placebo untersucht, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, definiert als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanter Leitlinien. Es ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend gemäß Leitlinien-Empfehlungen behandelt wurden, und dass die durchgeführte antidiabetische Behandlung im Rahmen der Standardtherapie eine zumindest ausreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie der jeweiligen Patientengruppen darstellt.

Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Dapagliflozin gemessen mittels des kombinierten Endpunktes MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event – schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis*) sowie des zusätzlichen primären kombinierten Endpunktes bestehend aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod.

In der Kategorie Mortalität und Morbidität für den Endpunkt „MACE“ (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall) und „kardiovaskulärer Tod“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „schwere Herzinsuffizienz (SMQ¹⁶ Herzinsuffizienz)“ sowie im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung und in den Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende ≥ 40 % Reduktion der eGFR“ und „Nierenerkrankung im Endstadium“ jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Das Ausmaß wird aufgrund der Effektgröße jedoch nicht mehr als gering eingestuft.

Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtrate der SUE und beim spezifischen UE Blasenkarzinom zugunsten der Behandlung mit Dapagliflozin. Im Gegensatz dazu zeigt sich in den Endpunkten „Therapieabbruch wegen UE“, und im spezifischen UE „definitive diabetische Ketoazidosen (DKA)“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Dapagliflozin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet liegt nur die Studie DECLARE-TIMI 58 vor, die ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ab einem Alter von 40 Jahren mit einem hohem kardiovaskulärem Risiko⁹ untersucht.

Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So lassen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den HbA1-Werten im Verlauf der Studie

¹⁶ SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen

zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Beispielsweise lag der HbA1c-Wert um mindestens 0,2 % bis maximal 0,6 % höher als der Interventionsarm. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag im Vergleichsarm durchweg im Bereich von circa 8,2 % während er im Dapagliflozin-Arm bei etwa 7,6 % bis 7,9 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung, insbesondere im Vergleichsarm nicht ausreichend war und sich dadurch die positiven Effekte in den Morbiditätspunkten zur Herzinsuffizienz sowie zur Nierenerkrankung nur eingeschränkt interpretieren lassen. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von < 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insgesamt in der Studie nicht erreicht.

Demzufolge erfolgte für einen Teil der behandelten Patienten in der Studie, insbesondere bei denjenigen, für die gemäß den Empfehlungen der ESC/EASD-Leitlinie ein HbA1c-Zielwert von unter 7,0 % angestrebt werden soll, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle. Dies trägt zu den Unsicherheiten bei, dass insbesondere im Vergleichsarm die durchgeführte Therapieintensivierung hätte weiter optimiert werden können.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse des Arzneimittels Forxiga® mit dem Wirkstoff Dapagliflozin, der als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten in Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt ist.

Vorliegend wird das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet betrachtet. Hierbei wurden vier Patientengruppen unterschieden, die wiederum je in zwei weitere Subgruppen unterschieden wurden.

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist,
 - a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁷
 - a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁷, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸ erhalten
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,
 - b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁷
 - b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁷, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸ erhalten

¹⁷ hohes kardiovaskuläres Risiko ist im vorliegenden Fall anhand der DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Studienprotokoll, Wiviott et. al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 40 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen ≥ 60 Jahre und Männer ≥ 55 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit ≥ 5 Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)

¹⁸ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁷
- c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁷, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸ erhalten
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- d1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁷
- d2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁷, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸ erhalten

Patientengruppe a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Es liegt keine Studie vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten.

In der Studie wurden lediglich 1,9 % der Patienten mit Dapagliflozin ohne weitere antidiabetische Therapie behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit“ berücksichtigt wurde.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin

Es liegt keine Studie vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder

- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid¹⁹

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „schwere Herzinsuffizienz (SMQ²⁰ Herzinsuffizienz), im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung bzw. in den Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende ≥ 40 % Reduktion der eGFR“ und „Nierenerkrankung im Endstadium“ sowie in der Kategorie Nebenwirkungen in den Endpunkten „Gesamtrate der SUE“ und beim spezifischen UE „Blasenkarzinom“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Im Gegensatz dazu zeigt sich in den Endpunkten „Therapieabbruch wegen UE und beim spezifischen UE „definitive diabetische Ketoazidosen (DKA)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

Patientengruppe c1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

Es liegt keine Studie vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹⁹ oder

¹⁹ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

²⁰ SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen

- Humaninsulin + Liraglutid¹⁹ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „schwere Herzinsuffizienz (SMQ²¹ Herzinsuffizienz), im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung bzw. in den Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende ≥ 40 % Reduktion der eGFR“ und „Nierenerkrankung im Endstadium“ sowie in der Kategorie Nebenwirkungen in den Endpunkten „Gesamtrate der SUE“ und beim spezifischen UE „Blasenkarzinom“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Im Gegensatz dazu zeigt sich in den Endpunkten „Therapieabbruch wegen UE und beim spezifischen UE „definitive diabetische Ketoazidosen (DKA)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

Patientengruppe d1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Es liegt keine Studie vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe d2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹⁹ *oder* Liraglutid¹⁹)

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils

²¹ SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen

zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „schwere Herzinsuffizienz (SMQ²² Herzinsuffizienz), im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung bzw. in den Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende ≥ 40 % Reduktion der eGFR“ und „Nierenerkrankung im Endstadium“ sowie in der Kategorie Nebenwirkungen in den Endpunkten „Gesamtrate der SUE“ und beim spezifischen UE „Blasenkarzinom“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Im Gegensatz dazu zeigt sich in den Endpunkten „Therapieabbruch wegen UE und beim spezifischen UE „definitive diabetische Ketoazidosen (DKA)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

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.

Der G-BA berücksichtigt die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 in den entsprechenden Therapie-situationen gemäß der dritten Validierungsstufe (https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf [Zugriff 2019-12-12]). Die im Arbeitspapier genannten Zahlen beziehen sich auf das Datenjahr 2013. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 könnten im Jahr 2019 insgesamt mehr Patienten in die Zielpopulation entfallen.

Die berücksichtigten Patientenzahlen umfassen Patienten mit validierten (d. h. wiederholten) Verordnungen eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres. Hiermit sind im 4. Quartal des Betrachtungsjahres alle neu mit Antidiabetika behandelten Patienten sowie diejenigen, die keine zweite Verordnung eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres erhalten haben, nicht enthalten. Auch aus diesem Aspekt kann sich eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin wird nicht empfohlen für Patienten ab einem Alter von 75 Jahren. Bei den vorliegenden Patientenzahlen wird jedoch keine Altersbeschränkung berücksichtigt. Des Weiteren bestehen laut Fachinformation

²² SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen

Einschränkungen der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Auch diese Patienten wurden nicht separat ausgewiesen. Da die Angaben im Arbeitspapier aber auf realen Arzneimittelverordnungen beruhen, kann angenommen werden, dass bestehende Einschränkungen des Anwendungsgebietes bei den entsprechenden Verordnungen durch die Ärztinnen und Ärzte berücksichtigt wurden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass in den genannten Zahlen auch Patienten enthalten sind, die nicht für eine Behandlung mit Dapagliflozin infrage kommen.

Da es an Verlaufsbeobachtungen mangelt, auf deren Basis Rückschlüsse auf die Verordnungsfolgen von Antidiabetika im Krankheitsverlauf der Patienten gezogen werden können, wird bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe c) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ein Anteil der Patienten der nächstfolgenden Therapiestufe herangezogen. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen in dieser Therapiesituation, dass bei diesen Patienten ebenso eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) indiziert sein kann. Grundsätzlich werden hierbei auch Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Basalinsulin oder Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Insgesamt werden in der Patientengruppe c) einerseits Patienten mit einer Drei- oder Mehrfachkombination von Antidiabetika (außer Insulin) berücksichtigt, und andererseits auch diejenigen Patienten, die eine BOT, eine Monotherapie mit Basalinsulin und eine Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe d) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen Antidiabetikum)*) werden einerseits Zweifachkombinationen aus Insulin und einem weiteren Antidiabetikum (hier: Metformin, Sulfonylharnstoff, ein anderes Antidiabetikum) berücksichtigt. Bei diesen Zweifachkombinationen sind alle möglichen Arten der Insulintherapie (Basal-, Bolus-, CT, ICT, sonstige Insulinkombinationen) umfasst. Andererseits werden in dieser Patientengruppe auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Insulin im Rahmen einer CT, einer ICT sowie sonstige Insulinkombinationen erhalten (außer Monotherapie mit Basalinsulin, Monotherapie mit Bolusinsulin). Da Patienten, die im Rahmen einer BOT eine Zweifachkombination aus Basalinsulin und einem weiteren Antidiabetikum auch in der Patientengruppe c) umfasst sind, kann eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

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: 13. November 2019):

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

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer und Verbrauch

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.

Die empfohlene Dosis von Dapagliflozin als Mono- oder Kombinationstherapie beträgt 10 mg einmal täglich.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette 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).

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 bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation²³ 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.

²³ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2019.

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“ angenommen²⁴.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a), b), c) und d)				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
+ Metformin oder	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder + Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder + Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich,	365	1	365

²⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 01.11.2019]
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	2 - 3 x täglich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
<u>Intensivierte konventionelle</u>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<u>Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulationen a), b), c) und d)					
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
+ Metformin hydrochlorid	500 mg	1000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
Patientenpopulationen b) und c)					
+ Glibenclamid oder	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	7 mg / 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation d)					
+Humaninsulin (NPH)	0,5	38,5	1 x 38,5 I.E.	365	14.052,5 I.E.
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28.105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Glibenclamid	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation b)					
Metformin	500 mg	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Glibenclamid oder	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid oder	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg -
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
+ Empagliflozin oder	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid ²⁵ oder	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

²⁵ 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation c)					
Humaninsulin (NPH)	0,5	38,5	1 x 38,5 I.E.	365	14052,5 I.E.
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
+ Metformin oder	500 mg	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Empagliflozin oder	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid ²⁵ oder	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
Patientenpopulation d)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie²⁶</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 -	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 -	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.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -

²⁶ 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	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid ²⁵	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimperid, Humaninsulin und Mischinsulin 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.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	98 FTA	103,40 €	1,77 €	5,12 €	96,51 €
ggf. + Metformin ²⁷ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €

²⁷ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
ggf. + Glibenclamid ²⁷ 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
ggf. + Glimperid 1 mg ²⁷	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
ggf. + Glimperid 6 mg ²⁷	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁷	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Glibenclamid ²⁷ 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
Glimperid 1 mg ²⁷	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
Glimperid 6 mg ²⁷	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ²⁷	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁷	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Metformin ²⁷ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Mischinsulin ²⁷	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 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.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ²⁸	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetikum))				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	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 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	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 – 2 x täglich	365 – 730
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
Liraglutid	Einmal-nadeln	16,90 €	1 x täglich	365

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

Am 18. Juni 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Juni 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

²⁸ 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. Dezember 2019.

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 27. September 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2019 statt.

Mit Schreiben vom 12. November 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. November 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 10. Dezember 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	5. November 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. November 2019 3. Dezember 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken