

# 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/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2))**

Vom 19. Dezember 2019

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
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
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>33</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>33</b>

## 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 die fixe Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) erstmalig zum 15. Februar 2014 in Verkehr gebracht worden ist, hat der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu dieser Wirkstoffkombination durchgeführt. Mit Beschluss vom 7. August 2014 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung für Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für die fixe Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin 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/Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Studie „DapaZu“) durchgeführt und festgestellt, dass für die fixe Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin 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 der fixen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin 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](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) gemäß Fachinformation**

Xigduo ist bei erwachsenen Patienten für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

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.

---

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

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup> erhalten

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid<sup>4</sup>

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

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup> erhalten

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>4</sup> oder

---

<sup>2</sup> 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  $\geq 40$  Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen  $\geq 60$  Jahre und Männer  $\geq 55$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit  $\geq 5$  Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)

<sup>3</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

<sup>4</sup> 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).

- Humaninsulin + Liraglutid<sup>4</sup> oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup> erhalten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin<sup>4</sup> *oder* Liraglutid<sup>4</sup>)

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, Insulinanaloga) 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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>5,6</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>7</sup>.

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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 Risikofaktoren<sup>8</sup> 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

---

<sup>8</sup> 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.

Zu Patientengruppe „b“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, 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 Empagliflozin<sup>4</sup> oder mit Liraglutid<sup>4</sup> indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin<sup>4</sup> und Liraglutid<sup>4</sup> 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 „c“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) 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/Metformin wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
  - a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
  - a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
  
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
  - b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
  - b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
  
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
  - c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
  - c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>  
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/Metformin für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Diabetes

mellitus Typ 2 bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird, die Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden ausschließlich Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko<sup>2</sup> untersucht.

Daten für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko, die auch vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin 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 in Kombination mit Metformin 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 in Kombination mit Metformin 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) und c1) – der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup> Studie DECLARE-TIMI 58

Für die erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin nach § 35a SGB V liegt die Studie DECLARE-TIMI 58 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup> vor. Dabei berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten.

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) und c2) 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) und c2) 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  $\geq 40$  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  $\geq 50$  % 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 -endarteriektomie).

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. 62 % der Patienten bestand mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung, ohne eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; dabei war der häufigste Risikofaktor Hypertonie. Die restlichen etwa 38 % 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 über 64 % waren sie überwiegend männlich; etwa 49 % 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. Für die Nutzenbewertung der fixen Kombination Dapagliflozin/Metformin stellt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse einer Teilpopulation der Patienten, die mit mindestens 1700 mg Metformin vorbehandelt wurden, dar. Dieser Teilpopulation wurde im Interventionsarm (N = 4627) eine lose Kombination von Dapagliflozin und Metformin verabreicht. Im Vergleichsarm (N = 4691) wurden die Patienten auch mit einer losen Kombination aus Placebo, Metformin und Standardtherapie behandelt. Dies entspricht jeweils ca. 54 % der Gesamtpopulation. Alle Patienten erhielten bereits zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie. Eine antidiabetische Therapie mit Insulin erhielten ca. 40 % der Patienten. Allerdings wurden im Dossier für die Teilpopulation keine Angaben zur Anzahl der antidiabetischen Vortherapien bzw. zu den Therapien mit oralen Antidiabetika gemacht.

Um die von der American Diabetes Association ADA und European Association for the Study of Diabetes EASD empfohlenen glykämischen Zielwerte<sup>9</sup> 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

---

<sup>9</sup> 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

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.

#### Übertragbarkeit der Ergebnisse der Teilpopulation mit der losen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin auf die fixe Kombination Dapagliflozin/Metformin

Zur Beurteilung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Dapagliflozin/Metformin liegen ausschließlich Daten der DECLARE-TIMI 58 Studie für die Teilpopulation der Patienten vor, die zu Studienbeginn mit mindestens 1700 mg Metformin behandelt wurden und im Studienverlauf eine lose Kombination aus Dapagliflozin und Metformin erhielten. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten, inwieweit die Gabe der losen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten der Gabe der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß der zugelassenen Dosierung und der Fachinformation entspricht. Bei der Gabe der Dapagliflozin/Metformin Fixkombination ergibt sich eine tägliche Dosis von 10 mg Dapagliflozin und je nach Präparat eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin. Eine Gabe von Metformin von bis zu 3000 mg ist laut Fachinformation bei Patienten ohne bestehende Nierenfunktionsstörung möglich. In der Studie waren jedoch aufgrund der losen Kombination der Wirkstoffe auch Metformin-Dosierungen unter 1700 mg möglich. Denn gemäß Studiendesign konnten patientenindividuelle Anpassungen der antidiabetischen Hintergrundtherapie, inklusive Metformin, nach Randomisierung erfolgen. Im Dossier ist es nicht ersichtlich, ob die Patienten der vorgelegten Teilpopulation tatsächlich gemäß der zugelassenen Dosierung der Fixkombination mit mindestens 1700 mg Metformin konstant über den ganzen Studienverlauf behandelt wurden. Hierzu gibt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme an, dass nach Randomisierung bei 11 % der Patienten im Interventionsarm (N = 509) und 11,1 % im Vergleichsarm (N = 523) die tägliche Metformin-Dosis auf unter 1700 mg gesenkt wurde.

Darüber hinaus kann die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß Zulassung nur denjenigen Patienten verabreicht werden, bei denen die maximal verträgliche Dosis von Metformin allein in Ergänzung zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Im Dossier sind keine Informationen darüber, ob bei den Patienten mit einer Vortherapie mit Metformin allein bereits die maximal verträgliche Metformin-Dosis verabreicht wurde. Demzufolge lässt es sich nicht uneingeschränkt beurteilen, ob bei diesen Patienten die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin indiziert war.

Trotz Unsicherheiten stellen die eingeschlossenen Patienten der Teilpopulation aufgrund des geringen Anteils an Patienten, deren täglich Metformin-Dosis auf unter 1700 mg gesenkt wurde (11 %), insgesamt eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation der Patienten dar, für die die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) indiziert ist.

## 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.

Nach Studienbeginn wurde etwa ca. 9 % der Patienten im Interventionsarm bzw. ca. 17 % 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 28 % im Vergleichsarm gegenüber 15 % im Interventionsarm haben fast doppelt so viele insulinnaive Patienten in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Dapagliflozingruppe eine Therapie mit Insulin im Studienverlauf neu begonnen.

Bezogen auf die Therapieoptimierung beispielsweise durch den Beginn einer zusätzlichen antidiabetischen Therapie für mindestens drei Monate während der Studie erfolgte dies mit 52,6 % bei einem deutlich höheren Anteil an Patienten im Vergleichsarm gegenüber 35,2 % 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 Leitlinien<sup>10</sup> 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 Leitlinie<sup>10</sup> 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-Leitlinie<sup>10</sup> 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 insgesamt 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

---

<sup>10</sup> 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

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 Tod<sup>11</sup> 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 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  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR zu eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mittels CKD-EPI-Gleichung),
- Nierenerkrankung im Endstadium bestehend aus den Komponenten:
  - Dialyse  $\geq 90$  Tage,
  - Nierentransplantation
  - bestätigte anhaltende eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Nierentod.

Im kombinierten Endpunkt Nierenerkrankung, sowie für die Einzelkomponente „bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin gegenüber der Kontrolle.

Die Einzelkomponente „bestätigte anhaltende  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR zu eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>“ weist auf eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion, 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 Erreichen des CKD-Stadiums 3 als patientenrelevant eingestuft wird. Der Anteil der Patienten in der Studie, die das CKD-Stadium 3 erreicht haben, kann nicht abgeschätzt werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.

---

<sup>11</sup> Im Beschluss nicht separat dargestellt

### *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.

#### Spezifische UE

Für den Endpunkt Blasenkarzinom sowie die über SOC erhobenen Endpunkte „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Leber- und Gallenerkrankungen“ ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin.

Bei den übrigen Endpunkten 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. 93 kg. Bis zum Monat 48 reduzierte sich das Körpergewicht im Dapagliflozin-Arm durchschnittlich um 3,7 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 und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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 festen Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup> mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, wenn die Behandlung mit Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup> erhalten

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, S. 10 ff.

b) 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

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>

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 festen Kombination mit Metformin und in Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup> mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, wenn die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln, darunter Metformin (außer Insulin), in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup> erhalten

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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 Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Optimierung des Humaninsulinregimes) vor, die geeignet gewesen wären, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin in der festen Kombination mit Metformin und in Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei erwachsenen Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>2</sup> mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, wenn die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>2</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>3</sup>

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 feste Kombination mit Metformin (Dapagliflozin/Metformin, Xigduo®) zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung bei Erwachsenen den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, wurde die Studie DECLARE-TIMI 58 vorgelegt. Es wurde hierbei nur eine Teilpopulation der Patienten vorgelegt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten und mit einer losen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin behandelt wurden. 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 Endpunkts 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 zeigen sich in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „schwere Herzinsuffizienz (SMQ<sup>12</sup> Herzinsuffizienz)“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Das Ausmaß wird aufgrund der Effektgröße jedoch nicht mehr als gering eingestuft. Im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung und in der Einzelkomponente „bestätigte anhaltende  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen, inwieweit die gewählte Operationalisierung der Einzelkomponente „bestätigte anhaltende  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR“ für alle Patienten einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

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 bei den spezifischen UE „Blasenkarzinom“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums“ und „Leber- und Gallenerkrankungen“ zugunsten der Behandlung mit 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 Risiko<sup>2</sup> untersucht. Für die vorliegende Bewertung wurde nur eine Teilpopulation der Patienten vorgelegt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten und mit einer losen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin behandelt wurden. Insgesamt ist von einer zumindest hinreichenden Annäherung an die Zielpopulation der Patienten auszugehen, für die die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) indiziert ist.

Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So lassen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den HbA1c-Werten im Verlauf der Studie 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 oberhalb von circa 8,0 % 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 Morbiditätseindpunkten 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. Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

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.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patienten, die mit der maximal verträglichen Metformin-Dosis im Rahmen der in der Studie durchgeführten losen Dapagliflozin und Metformin Kombinationstherapie behandelt wurden. Demnach lässt es sich

---

<sup>12</sup> SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen

nicht uneingeschränkt beurteilen, inwiefern diese Patienten gemäß Zulassung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin therapiert wurden.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse des Arzneimittels Xigduo® mit der fixen Wirkstoffkombination von Dapagliflozin und Metformin. Diese wird gemäß Zulassung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein, in Ergänzung zu Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert wird, sowie in Kombination mit weiteren Antidiabetika.

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 und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
  - a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>13</sup>
  - a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>13</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>14</sup> erhalten
- b) 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
  - b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>13</sup>
  - b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>13</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>14</sup> erhalten
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
  - c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>13</sup>
  - c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>13</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>14</sup> erhalten

#### Patientengruppe a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

---

<sup>13</sup> 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  $\geq 40$  Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen  $\geq 60$  Jahre und Männer  $\geq 55$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit  $\geq 5$  Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)

<sup>14</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

Es liegt keine Studie vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patienten, die mit Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis bzw. mit Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### Patientengruppe a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid<sup>15</sup> oder

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.

Für die vorliegende Bewertung wurde nur eine Teilpopulation der Patienten vorgelegt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten und mit einer losen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin behandelt wurden. Insgesamt ist von einer zumindest hinreichenden Annäherung an die Zielpopulation der Patienten auszugehen, für die die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) indiziert ist.

In der Kategorie Morbidität in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „schwere Herzinsuffizienz“ sowie im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung und in den Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin im Vergleich zum Vergleichsarm. Auch bei den spezifischen UE ergeben sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Dapagliflozin in den folgenden Endpunkten: „Blasenkarzinom“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums“ und „Leber- und Gallenerkrankungen“. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patienten, die mit Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis bzw. mit Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

---

<sup>15</sup> 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).

### Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin oder

Es liegt keine Studie vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patienten, die mit Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis bzw. mit Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

### Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>15</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>15</sup> 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.

Für die vorliegende Bewertung wurde nur eine Teilpopulation der Patienten vorgelegt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten und mit einer losen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin behandelt wurden. Insgesamt ist von einer zumindest hinreichenden Annäherung an die Zielpopulation der Patienten auszugehen, für die die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) indiziert ist.

In der Kategorie Morbidität in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „schwere Herzinsuffizienz“ sowie im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung und in den Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin im Vergleich zum Vergleichsarm. Auch bei den spezifischen UE ergeben sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Dapagliflozin in den folgenden Endpunkten: „Blasenkarzinom“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums“ und „Leber- und Gallenerkrankungen“. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patienten, die mit Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis bzw. mit Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

### Patientengruppe c1)

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 für die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patienten, die mit Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis bzw. mit Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

### Patientengruppe c2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin<sup>15</sup> *oder* Liraglutid<sup>15</sup>)

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.

Für die vorliegende Bewertung wurde nur eine Teilpopulation der Patienten vorgelegt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten und mit einer losen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin behandelt wurden. Insgesamt ist von einer zumindest hinreichenden Annäherung an die Zielpopulation der Patienten auszugehen, für die die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) indiziert ist.

In der Kategorie Morbidität in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „schwere Herzinsuffizienz“ sowie im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung und in den Einzelkomponenten „bestätigte anhaltende  $\geq 40$  % Reduktion der eGFR“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin im Vergleich zum Vergleichsarm. Auch bei den spezifischen UE ergeben sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Dapagliflozin in den folgenden Endpunkten: „Blasenkarzinom“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums“ und „Leber- und Gallenerkrankungen“. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patienten, die mit Metformin allein in der maximal verträglichen Dosis bzw. mit Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt sind, 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](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/Metformin 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 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/Metformin 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 b) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, 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 nur Patienten berücksichtigt, die eine Therapie mit Metformin beibehalten. Darunter sind Patienten umfasst, die eine Zweifachtherapie mit Basalinsulin und Metformin bzw. eine Zweifachtherapie mit Bolusinsulin und Metformin erhalten.

Insgesamt werden in der Patientengruppe b) einerseits Patienten berücksichtigt, die im Rahmen ihrer bestehenden Metformin-Therapie eine Drei- oder Mehrfachkombination von Antidiabetika (außer Insulin) erhalten. Andererseits werden auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die zusätzlich zur Metformin-Therapie im Rahmen einer BOT Basalinsulin, einschließlich Basalinsulin mit weitere Antidiabetika, und Metformin mit Bolusinsulin erhalten.

Bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe c) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin)*) werden einerseits Patienten berücksichtigt, die im Rahmen ihrer

Metformin-Therapie eine Zweifachkombination bestehend aus Insulin und Metformin erhalten. Bei diesen Kombinationen sind nur folgende Arten der Insulintherapie umfasst: CT, ICT, sonstige Insulinkombinationen, jeweils mit Metformin (nicht enthalten sind Metformin + Basalinsulin und Metformin + Bolusinsulin). Andererseits werden in dieser Patientengruppe auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die zusätzlich zu ihrer Metformin-Therapie eine Dreifachkombinationstherapie bestehend aus Insulin (alle möglichen Arten der Insulintherapie: Basal-, Bolus-, CT, ICT, sonstige Insulinkombinationen), Metformin und einem weiteren Antidiabetikum erhalten. Da Patienten, die eine Dreifachkombination aus Basalinsulin mit Metformin und einem weiteren Antidiabetikum auch in der Patientengruppe b) 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Dapagliflozin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. November 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xigduo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xigduo-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.

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

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 Glimpirid 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 Glimperid 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 Fachinformation<sup>16</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen<sup>17</sup>.

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) und c)				
Dapagliflozin/ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

<sup>16</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2019.

<sup>17</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 11.01.2019]. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](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
Patientenpopulation b)				
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder + Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	365 365	1 1	365 365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation c)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<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) und c)					
Dapagliflozin/ Metformin	5 mg/850 mg bzw. 5 mg/1.000 mg	10 mg/1.700 mg bzw. 10 mg/2.000 mg	2 x 5 mg/850 mg bzw. 2 x 5 mg/1.000 mg	365	730 x 5 mg/850 mg bzw. 730 x 5 mg/1.000 mg -
Patientenpopulationen b)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
+ 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	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 c)					
+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)					
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 - 7 mg/ 3,5 mg	1,75 mg - 10, 5 mg	1/2 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg - 1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid oder	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg		365 x 1 mg - 365 x 6 mg
+ Empagliflozin oder	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
+ Liraglutid <sup>18</sup> oder	1,2 mg- 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg		365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Patientenpopulation b)					
Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
	1 I.E. pro	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.

<sup>18</sup> 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
	kg/KG				
+ 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 - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
+ Liraglutid <sup>18</sup>	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg		365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	
Patientenpopulation c)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie<sup>19</sup></u> Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 -- 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -

<sup>19</sup> 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/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	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 <sup>18-</sup>	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 Glimepirid, 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dapagliflozin/Metformin (5 mg/850 mg)	196 FTA	103,40 €	1,77 €	5,12 €	96,51 €
Dapagliflozin/Metformin (5 mg/1.000 mg)	196 FTA	103,40 €	1,77 €	5,12 €	96,51 €
ggf. + Glibenclamid <sup>20</sup> 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
ggf. + Glimepirid 1 mg <sup>20</sup>	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
ggf. + Glimepirid 6 mg <sup>20</sup>	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 <sup>20</sup> 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
Glimepirid 1 mg <sup>20</sup>	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
Glimepirid 6 mg <sup>20</sup>	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>20</sup>	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Metformin <sup>20</sup> 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Mischinsulin <sup>20</sup>	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 <sup>21</sup>	Anzahl	Verbrauch/Jahr
--------------------------	-------------	------------------------------	--------	----------------

<sup>20</sup> Festbetrag

Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem 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/Metformin 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 des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

<sup>21</sup> 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. November 2019.

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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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