

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 15.12.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der folgenden zugelassenen Indikation:

- Dapagliflozin in Kombination mit Metformin (Dapagliflozin + Metformin): bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Dapagliflozin + Metformin	<ul style="list-style-type: none">▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^b oder▪ Metformin + Empagliflozin oder▪ Metformin + Liraglutid^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.
c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll [5]).
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt bei der Wahl der Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA und wählt Metformin + Sulfonylharnstoff aus den Optionen aus. Zusätzlich beschreibt er, auch Studien gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid zu berücksichtigen. Glipizid ist in Deutschland nicht zugelassen. Gemäß Auftrag des G-BA wird in der vorliegenden Bewertung der Vergleich gegen Glipizid ebenfalls betrachtet und in einer eigenen Fragestellung dargestellt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 folgende RCTs:

- für den Vergleich Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin: Studie D1689C00014 (Studie DapaZu); diese Studie wurde nach der 1. Dossierbewertung zu Dapagliflozin durchgeführt und für die vorliegende Dossierbewertung erstmals vom pU eingereicht,
- für den Vergleich Dapagliflozin + Metformin vs. Glipizid + Metformin: Studie D1690C00004; diese Studie war bereits Gegenstand der 1. Dossierbewertung zu Dapagliflozin.

Aus beiden Studien lässt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie DapaZu

Die Studie DapaZu ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 18 und 74 Jahren, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen maximal tolerierbaren Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde und die in der Einschlussphase einen HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ % aufwiesen.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Einschlussphase, einer Behandlungsphase von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 3 Wochen.

Es wurden 314 Patientinnen und Patienten in den Dapagliflozin-Arm und 313 Patientinnen und Patienten in den Glimepirid-Arm (jeweils zusätzlich zu Metformin) randomisiert. Nach der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten entweder eine fixe Dosis von 10 mg/Tag Dapagliflozin oder eine Startdosis von 1 mg/Tag Glimepirid, jeweils zusätzlich zu Placebo, um die Studienarmzugehörigkeit zu verblinden. Die Glimepiriddosis konnte vom Prüfarzt bei jeder Visite (in einem Abstand von mindestens 2 Wochen) um jeweils 1 mg/Tag bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag erhöht werden. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine stabile, vor dem Studieneinschluss bestehende Metformindosis von ≥ 1500 mg/Tag.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung. Dabei sollte die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin im Vergleich zu

Glimepirid (jeweils zusätzlich zu Metformin) bei der Veränderung der HbA1c-Werte vom Studieneinschluss bis Behandlungswoche 52 gezeigt werden. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde a priori bei 0,30 Prozentpunkten festgelegt.

Ergebnisse zu Hypoglykämien nicht interpretierbar

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie DapaZu zum Endpunkt Hypoglykämien sind nicht interpretierbar. Dies beruht primär auf dem konkreten Vorgehen zur Blutzuckersenkung in der Kontrollgruppe (aktive Titration mit Glimepirid mit regelhafter Aufdosierung bis zu einer Dosis von 6 mg/Tag) in Verbindung mit daraus resultierenden deutlichen Unterschieden in der Blutzuckersenkung (keine Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin im Studienverlauf). Auch die individuell festgelegten Blutzuckertherapieziele wurden unter Dapagliflozin seltener erreicht, wobei die Festlegung der Therapieziele auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen zudem unklar bleibt.

Neben der Tatsache, dass die unterschiedliche Zielwerterreichung in den jeweiligen Studienarmen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Hypoglykämien einschränkt, ergibt sich hieraus auch die Frage, ob die festgelegten Ziele überhaupt sinnvoll waren. Falls ja, wäre die Therapie insbesondere mit Dapagliflozin regelhaft (bei ca. 80 % der Patienten) unzureichend gewesen. Falls nein, wäre hieraus eine Übertherapie im Vergleichsarm abzuleiten, da auf diese nicht sinnvollen Therapieziele hin titriert wurde.

Ergänzende Betrachtung der Ergebnisse der Studie DapaZu

Betrachtet man unabhängig von den oben genannten Punkten die Ergebnisse der Studie DapaZu im Einzelnen, so zeigen diese für Dapagliflozin insgesamt keinen Vorteil gegenüber Glimepirid. Einer geringeren Rate nicht schwerer Hypoglykämien auf der einen stehen mehr Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen sowie mehr Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf der anderen Seite gegenüber.

Dapagliflozin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie D1690C00004

Die Studie D1690C00004 ist eine randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Dapagliflozin + Metformin gegenüber Glipizid + Metformin. Diese Studie wurde vom pU bereits für die Erstbewertungen von Dapagliflozin als Monosubstanz (A12-18 und A13-18) und als fixe Kombination mit Metformin (A14-07) vorgelegt und wird dort ausführlich beschrieben. Die Gründe dafür, dass sich aus der Studie D1690C00004 kein Zusatznutzen von Dapagliflozin ableiten lässt, hat auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zu den Nutzenbewertungsbeschlüssen für Dapagliflozin sowie die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin ausführlich erläutert. Neue Erkenntnisse ergeben sich durch das vom pU neu vorgelegte Dossier hierzu nicht.

Zusammenfassung

Aus den vom pU vorgelegten Daten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin.

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Dapagliflozin + Metformin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^b oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll [5]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.