

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.04.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet Humaninsulin oder Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für die Bewertung ergibt sich damit folgende Fragestellung (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Diabetes mellitus Typ 1 mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^a
a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten. BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt für die Nutzenbewertung der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin oder Insulinanaloga) besteht aus den randomisierten kontrollierten Studien DEPICT 1 und DEPICT 2.

Die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingsstudien) und werden nachfolgend gemeinsam beschrieben. Beide Studien wurden doppelblind, parallel, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin verglichen mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin.

In die Studien wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten mit Insulin (mehrmals tägliche Insulingabe oder Insulinpumpentherapie) behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Behandlungsbeginn einen Hämoglobin A1c (HbA1c) zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ und einen BMI $\geq 18\text{ kg/m}^2$ aufweisen.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation innerhalb der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten mit einem BMI von $\geq 27\text{ kg/m}^2$. Diese entsprechen ca. 58 % (DEPICT 1) bzw. 48 % (DEPICT 2) der Studienpopulation.

Die Patientinnen und Patienten erhielten 8 Wochen vor der Randomisierung eine Optimierung der Insulinbehandlung, um ihre Diabeteskontrolle zu verbessern (sogenannte Lead-in-Phase). Die Optimierung der Insulinbehandlung fand dabei nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes auf Basis der durch die Patientin oder den Patienten gemessenen Blutglukosewerte und im Einklang mit den individuellen Bedürfnissen der Patientin oder des Patienten sowie den lokalen Leitlinien statt. Zu Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation (Dapagliflozin bzw. Placebo) wurde im Studienprotokoll eine Reduktion der Insulindosis um bis zu 20 % empfohlen, um das initiale Risiko von Hypoglykämien zu senken. Dies entspricht zwar der Empfehlung in der Fachinformation von Dapagliflozin. Für den Vergleichsarm entsteht dadurch jedoch zunächst eine inadäquate Behandlung, da die Dosis trotz optimierter Insulintherapie gesenkt wurde. Dies wurde endpunktspezifisch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Im weiteren Studienverlauf konnte die Insulinbehandlung nach den oben genannten Kriterien patientenindividuell angepasst und optimiert werden.

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

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

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide DEPICT-Studien als niedrig eingestuft.

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig eingestuft. Für die Operationalisierungen der Endpunkte HbA1c und Hypoglykämien wird das Verzerrungspotenzial in beiden Studien aufgrund der bis zu 20%igen Reduktion der Insulindosis zu Behandlungsbeginn als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität gemessen mit der Hypoglycemia Fear Survey II (HFS-II) Worry Subscale und zum Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ 5D) werden aufgrund fehlender Werte als hoch verzerrt hoch eingestuft.

Für die Studie DEPICT 1 ergibt sich das Problem, dass es bei den ersten 55 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einem Randomisierungsfehler kam. Der pU schließt diese falsch randomisierten Patientinnen und Patienten allerdings ohne weitere Begründung nur für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte aus. Daher wird in der Studie DEPICT 1 für alle Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme der Hypoglykämien, siehe oben) als niedrig bewertet.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zu Woche 52 herangezogen. Aus der Metaanalyse können maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

In beiden Studien sind nach jeweils 52 Wochen keine Todesfälle aufgetreten. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen

Für den HbA1c-Wert werden 2 verschiedene Operationalisierungen herangezogen und gemeinsam bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Für die **Veränderung des HbA1c-Werts** ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Das 95 %-KI des Effekts liegt allerdings nicht vollständig außerhalb der allgemein

verwendeten Relevanzgrenze von 0,3 Prozentpunkten, die auch von den Zulassungsbehörden zur Beurteilung eines klinisch relevanten Gruppenunterschieds verwendet wird. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Für die **Responderanalyse HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ %** ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

Zusammenfassend zeigt sich auf Basis der Responderanalyse (Reduktion um 0,5 Prozentpunkte) ein relevanter Unterschied bei der Reduktion des HbA1c-Werts zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Bei der Betrachtung der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts kann ein irrelevanter Gruppenunterschied zwar nicht ausgeschlossen werden, die Effektrichtung ist jedoch konsistent zu den Ergebnissen der Responderanalyse. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt HbA1c (als ausreichend valider Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- HFS-II (Worry Subscale)

Der Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) wurde nur in der Studie DEPICT 2 erhoben. In der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Die Angaben zur Anzahl der Ereignisse für diesen Endpunkt widersprechen sich teilweise innerhalb des Dossiers des pU (Modul 4 A bzw. Modul 5). Aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen lässt sich nicht ermitteln, welche Ereignisraten korrekt sind. Beide Ereignisraten zeigen allerdings in der Metaanalyse jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für den Endpunkt symptomatische, bestätigte Hypoglykämien lagen nur Ergebnisse für den Plasmaglukosegrenzwert 70 mg/dl vor. Auswertungen zum Grenzwert 54 mg/dl fehlen. In der Metaanalyse für symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose \leq 70 mg/dl) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwere Hypoglykämien

Die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien abzubilden.

- schwerwiegende Hypoglykämien (bevorzugter Begriff [PT], SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- diabetische Ketoacidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen legt der pU nur die Ergebnisse zur Kategorie „definitive DKAs“ vor. Hier zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Da relevante Informationen zu den DKAs fehlen, ist eine abschließende Bewertung basierend allein auf den Daten zu den definitiven DKAs nicht möglich.

- Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UE)

Für die Endpunkte Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

- Harnwegsinfektionen

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- spezifische SUEs

Die Ergebnisse zu SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, sodass eine Beurteilung potenziell relevanter spezifischer SUEs basierend auf den Studienergebnissen nicht möglich ist.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich 1 positiver und 2 negative Effekte von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zu Placebo + Insulin bei allerdings unvollständiger Datenlage.

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Werts ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dapagliflozin. Für den HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen liegen allerdings keine Informationen vor, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt werden könnte (beispielsweise eine Surrogatvalidierung über das Konzept eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts [3]). Daher kann das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifiziert werden. Dem stehen Belege für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen gegenüber. Für den Bereich Nebenwirkungen wurden die Daten nicht vollständig vorgelegt.

Insgesamt ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin (Humaninsulin sowie Insulinanaloga) bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und einem BMI ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, nicht belegt.

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

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Diabetes mellitus Typ 1 mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m ² , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^a	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.