



IQWiG-Berichte – Nr. 819

# **Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

## **Dossierbewertung**

Auftrag: A19-52  
Version: 1.0  
Stand: 27.09.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.06.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-52

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Andreas Fritsche, Universitätsklinik Tübingen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Sophie Thiemann
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren

**Schlagwörter:** Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01730534

**Keywords:** Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT01730534

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Dapagliflozin/Metformin</b> .....	<b>11</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1) .....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	11
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	12
<b>2.4 Fragestellung 2: Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin</b> .....	<b>12</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2) .....	12
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	12
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	12
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	13
<b>2.5 Fragestellung 3: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin</b> .....	<b>13</b>
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3) .....	13
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	13
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	13
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	13
<b>2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>15</b>
2.7.1 Kommentar zur Fragestellung (Modul 4 A).....	15
2.7.2 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	15
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>17</b>

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	17
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	17
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>21</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	22
3.2.2	Verbrauch .....	22
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	22
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile .....	23
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. ....</b>	<b>25</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>27</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>28</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>33</b>
<b>Anhang A – Kommentar zur bearbeitenden Fragestellung des pU und zur Studie DECLARE-TIMI 58 .....</b>		
<b>36</b>		
A.1	– Fragestellung des pU .....	36
A.2	– Beschreibung der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	37
A.3	– Ergebnisse.....	55
A.3.1	– Kaplan-Meier-Kurven.....	62
<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>		
<b>69</b>		

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin .....	5
Tabelle 3: Dapagliflozin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin .....	10
Tabelle 5: Dapagliflozin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	14
Tabelle 6: Dapagliflozin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	26
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	38
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	40
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	44
Tabelle 12: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	46
Tabelle 13: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) ...	46
Tabelle 14: Antidiabetische Therapie nach Studienbeginn in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) ...	50
Tabelle 15: Matrix der Endpunkte in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	56
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	57
Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	60
Tabelle 18: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA <sub>1c</sub> ) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) ...	61

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mittlere HbA <sub>1c</sub> -Wert-Veränderung ( $\pm$ SD) im Studienverlauf in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) ...	48
Abbildung 2: Mittlerer systolischer Blutdruck ( $\pm$ SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie DECLARE-TIMI 58 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	52
Abbildung 3: Mittlerer diastolischer Blutdruck ( $\pm$ SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie DECLARE-TIMI 58 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	52
Abbildung 4: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg zu Studienbeginn und nach 48 Monaten; Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) .....	53
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben .....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) .....	63
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt .....	63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt .....	64
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) .....	64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher ischämischer Schlaganfall .....	65
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall .....	65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz .....	66
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz (SMQ Herzinsuffizienz) .....	66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Nierenerkrankung (bestehend aus den Endpunkten bestätigte anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq$ 40 % auf $<$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; Nierenerkrankung im Endstadium und Nierentod) .....	67
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bestätigte anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq$ 40 % auf $<$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	67
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium (bestehend aus den Komponenten Nierentransplantation, Dialyse $\geq$ 90 Tage, bestätigte anhaltende eGFR $<$ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) .....	68
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod durch Nierenerkrankung .....	68

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	American Diabetes Association
CrCl	Kreatinin-Clearance
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-peptide-1
HbA <sub>1c</sub>	Glykohämoglobin
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major adverse cardiovascular Event (schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OAD	orales Antidiabetikum
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis



## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.06.2019 übermittelt.

Der pU hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination erstmalig zum 15.02.2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für ein Teilanwendungsgebiet – Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin – hat der pU am 21.12.2017 ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vorgelegt (siehe Dossierbewertung A17-66 [1]). Der pU hat jetzt am 21.01.2019 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aufgrund der Studie DECLARE-TIMI 58, die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko untersucht, für das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin beantragt [2]. Die jetzige Neubewertung bezieht sich gemäß Antrag des pU und Beschluss des G-BA [2] auf das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Zu Dapagliflozin/Metformin wurden bereits 2 Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt (Beschlüsse des G-BA vom 07.08.2014 und 21.06.2018). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat jetzt wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine erneute Bewertung für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.06.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin (im Weiteren als Dapagliflozin/Metformin bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Dapagliflozin/Metformin:** Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird.
- **Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin:** Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird.

Darüber hinaus ist Dapagliflozin/Metformin für erwachsene Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt wurden, zugelassen.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>
2	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>
3	Kombination mit Insulin (mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA  b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils 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 die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [5] bzw. Liraglutid [6]).  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt zum einen nicht der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die verschiedenen Patientengruppen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum anderen bearbeitet der pU im Widerspruch zu seinem Antrag auf Neubewertung und zum Beschluss des G-BA das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 nicht vollumfänglich, sondern beschränkt seine Ausführungen auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Die vorliegende Bewertung wird gemäß Auftrag des G-BA gegenüber den Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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.

## Ergebnisse

Der pU bearbeitet keine der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen in seinem Dossier und legt damit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich für keine der

Fragestellungen des G-BA ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Keine der oben dargestellten Fragestellungen ist Gegenstand des Dossiers des pU, daher ist das Dossier inhaltlich unvollständig. Da der pU die Fragestellungen nicht bearbeitet und damit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin nicht belegt.

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

Tabelle 3: Dapagliflozin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kombination mit Insulin (mit 1 anderen blutzucker-senkenden Arzneimittel, hier Metformin) wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA  
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils 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 die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [5] bzw. Liraglutid [6]).  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Fragestellung des pU

Anstelle der oben dargestellten Fragestellungen des G-BA bearbeitet der pU in seinem Dossier die folgende Fragestellung: Dapagliflozin/Metformin zusätzlich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin und einer Standardtherapie zusätzlich zu Placebo. Standardtherapie definiert der pU als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanter Leitlinien. Für diese Fragestellung legt der pU die Studie DECLARE-TIMI 58 vor und berücksichtigt dabei nur Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin und damit als Teilgruppe in allen oben genannten 3 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet.

Davon unabhängig ist die Studie DECLARE-TIMI 58 auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Eine Standardtherapie war in der Studie definiert als eine patientenindividuelle Behandlung im Ermessen des Prüfarztes gemäß lokaler Praxis und lokalen Leitlinien, wobei im Studienprotokoll zusätzlich Zielwertvorgaben definiert wurden. Sowohl für die Blutzuckersenkung als auch für die Blutdruckbehandlung deuten die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 darauf hin, dass die im Studienprotokoll beschriebenen Vorgaben nicht ausreichend umgesetzt wurden. Es deutet sich zudem an, dass die substanzspezifischen Effekte von Dapagliflozin + Metformin entgegen den Vorgaben im Studienprotokoll nicht durch eine intensivere Behandlung in der Vergleichsgruppe kompensiert wurden. Bezogen auf die blutzuckersenkende Therapie wurden überdies Wirkstoffe, die der G-BA für die Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin, Liraglutid), kaum eingesetzt. Insgesamt kann daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden, dass die in der Vergleichsgruppe eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin (im Weiteren als Dapagliflozin/Metformin bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Dapagliflozin/Metformin:** Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird.
- **Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin:** Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird.

Darüber hinaus ist Dapagliflozin/Metformin für erwachsene Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt wurden, zugelassen.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>
2	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>
3	Kombination mit Insulin (mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA  b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils 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 die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [5] bzw. Liraglutid [6]).  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt zum einen nicht der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die verschiedenen Patientengruppen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum anderen bearbeitet der pU im Widerspruch zu seinem Antrag auf Neubewertung und zum Beschluss des G-BA [2] das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 nicht vollumfänglich, sondern beschränkt seine Ausführungen auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Die vorliegende Bewertung wird gemäß Auftrag des G-BA gegenüber den Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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.

### Fragestellung des pU

Anstelle der oben dargestellten Fragestellungen des G-BA bearbeitet der pU in seinem Dossier die folgende Fragestellung: Dapagliflozin/Metformin zusätzlich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem

kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin und einer Standardtherapie zusätzlich zu Placebo. Standardtherapie definiert der pU als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanter Leitlinien. Für diese Fragestellung legt der pU die Studie DECLARE-TIMI 58 vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin und damit als Teilgruppe in allen oben genannten 3 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet. Davon unabhängig ist die Studie DECLARE-TIMI 58 auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet (siehe Anhang A).

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie DECLARE-TIMI 58 davon unabhängig in Anhang A beschrieben.

### **2.3 Fragestellung 1: Dapagliflozin/Metformin**

#### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)**

Der pU bearbeitet die vorliegende Fragestellung in seiner Nutzenbewertung nicht.

Zur Überprüfung, ob direkt vergleichende RCTs zur Fragestellung 1 vorliegen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Dapagliflozin/Metformin durchgeführt (letzte Suche am 16.07.2019).

Durch die Überprüfung wurde keine geeignete Studie identifiziert.

Während der Suche nach relevanten Studien wurde die Studie D1689C00014 (DapaZu) identifiziert. Diese Studie war bereits Gegenstand einer vorhergehenden Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin, Informationen zur fehlenden Eignung dieser Studie finden sich in der Dossierbewertung A17-66 [1].

#### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)**

Der pU bearbeitet die Fragestellung in seiner Nutzenbewertung nicht und legt damit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)**

Die vorliegende Fragestellung ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung des pU, damit ist das Dossier inhaltlich unvollständig. Davon unabhängig wurde durch die eigene Recherche keine direkt vergleichende RCT zu Fragestellung 1 identifiziert. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.4 Fragestellung 2: Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)**

Der pU bearbeitet die vorliegende Fragestellung in seiner Nutzenbewertung nicht.

Zur Überprüfung, ob direkt vergleichende RCTs zur Fragestellung 2 vorliegen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Dapagliflozin/Metformin durchgeführt (letzte Suche am 16.07.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)**

Der pU bearbeitet die Fragestellung in seiner Nutzenbewertung nicht und legt damit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)**

Die vorliegende Fragestellung ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung des pU, damit ist das Dossier inhaltlich unvollständig. Davon unabhängig wurde durch die eigene Recherche keine direkt vergleichende RCT zu Fragestellung 2 identifiziert. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

### **2.5 Fragestellung 3: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin**

#### **2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)**

Der pU bearbeitet die vorliegende Fragestellung in seiner Nutzenbewertung nicht.

Zur Überprüfung, ob direkt vergleichende RCTs zur Fragestellung 3 vorliegen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Dapagliflozin/Metformin durchgeführt (letzte Suche am 16.07.2019).

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### **2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)**

Der pU bearbeitet die Fragestellung in seiner Nutzenbewertung nicht und legt damit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3)**

Die vorliegende Fragestellung ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung des pU, damit ist das Dossier inhaltlich unvollständig. Davon unabhängig wurde durch die eigene Recherche keine direkt vergleichende RCT zu Fragestellung 3 identifiziert. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### **2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## 2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5: Dapagliflozin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kombination mit Insulin (mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA  b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils 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 die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [5] bzw. Liraglutid [6]).  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der die oben genannten Fragestellungen in seiner Nutzenbewertung nicht bearbeitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur Fragestellung (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU bearbeitet zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin lediglich folgende Fragestellung: Dapagliflozin/Metformin zusätzlich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin und einer Standardtherapie zusätzlich zu Placebo. Damit deckt der pU weder das gesamte Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ab, noch folgt er der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

In Modul 4 A seines Dossiers legt der pU für seine Fragestellung die Studie DECLARE-TIMI 58 vor. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin und damit als Teilgruppe in allen vom G-BA festgelegten 3 Fragestellungen umfasst. Der pU begründet nicht, weshalb er allein die Teilpopulation der Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko adressiert und damit auch seinem eigenen Antrag auf eine erneute Nutzenbewertung des gesamten zugelassenen Anwendungsgebiets nicht folgt.

### **2.7.2 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie Placebo + Standardtherapie (in Modul 4 A angegeben als Metformin plus Standardtherapie mit oder ohne Placebo) und folgt somit für seine bearbeitete Fragestellung keiner der vom G-BA festgelegten und der jeweiligen Fragestellung entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Er begründet seine Wahl damit, dass für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nur eine patientenindividuell abgestimmte multimodale Therapie in Betracht käme, die sich an den unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren und / oder manifesten kardiovaskulären Erkrankungen orientiere. Die patientenindividuelle Therapie schließe daher neben der antidiabetischen Behandlung auch die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie Begleiterkrankungen ein. Dafür verweist der pU auf 2 Beschlüsse des G-BA zu bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation, in denen der G-BA für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung den Zusatznutzen basierend auf einer Standardtherapie + Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie bewertete [7,8]. Außerdem legt der pU dar, dass die Gesamtpopulation der von ihm vorgelegten Studie DECLARE-TIMI 58 nicht in die verschiedenen Fragestellungen

des G-BA eingeteilt werden könne, da Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen wurden.

Zwar ist nachvollziehbar, dass die vom pU vorgelegte Studie DECLARE-TIMI 58 nicht für eine Auswertung gemäß der vom G-BA definierten Fragestellungen geeignet ist, da eine entsprechende Aufteilung in Teilpopulationen post hoc zu einem Randomisierungsbruch führen würde. Allerdings begründet dies nicht, dass der pU die Fragestellungen des G-BA nicht bearbeitet. Überdies erfüllt die vom pU vorgelegte Studie DECLARE-TIMI 58 die vom pU formulierten Ansprüche an eine umfassende Standardtherapie nicht (siehe Anhang A).

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere zu kardiovaskulären Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie DECLARE-TIMI 58 davon unabhängig in Anhang A beschrieben.

Da keine der indikationsspezifischen Fragestellungen aus der Festlegung des G-BA Gegenstand des Dossiers des pU ist, wird auf eine weitere Kommentierung verzichtet. Davon unabhängig erfolgt eine Kommentierung der vom pU vorgelegten Studie DECLARE-TIMI 58 gemeinsam mit der Studienbeschreibung in Anhang A.



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Dapagliflozin/Metformin ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird
- bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden [9].

Die Zielpopulation wird weiter in 3 Fragestellungen aufgeteilt (siehe Abschnitt 2.2).

Der pU beschränkt die Zielpopulation in der vorliegenden Dossierbewertung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58: Patientinnen und Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patientinnen und Patienten (Männer  $\geq 55$  Jahre und Frauen  $\geq 60$  Jahre) mit mindestens einem der Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass Dapagliflozin/Metformin eine therapeutische Lücke schließt, weil behandelte Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insbesondere unter Gewichtszunahme und Hypoglykämien leiden. Außerdem soll Dapagliflozin das Risiko für kardiovaskuläre und renale Folgekomplikationen verringern.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU legt eine IQVIA-Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der vom pU definierten Zielpopulation zugrunde [10].

Die Datenbank Disease-Analyzer des Unternehmens IQVIA greift auf Patientenakten aus einem Panel von Praxen niedergelassener Ärzte in Deutschland zurück. Im Rahmen dieser Analyse wurden die Daten aus 817 Praxen mit 1034 Ärzten (Allgemeinmediziner, Praktiker, Internisten inkl. Diabetologen) mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum 09/2017 bis 08/2018 eingeschlossen. Für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation wurden Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose E11 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10 (ICD-10) oder einer Verordnung eines oralen Antidiabetikums (OAD) in den letzten 12 Monaten berücksichtigt. Unter Verwendung eines Hochrechnungsfaktors von 42,6 (Verhältnis der 1034 Ärzte der Stichprobe zur Gesamtzahl von 54 084 Ärzten in Deutschland und Berücksichtigung von Ärztehopping in 18,6 % der Fälle) ermittelt der pU eine Gesamtzahl von 6 573 180 diagnostizierten Typ-2-Diabetiker in Deutschland, wovon 6 382 332  $\geq$  40 Jahre alt waren.

Des Weiteren schließt der pU die Patientinnen und Patienten aus, die keine antidiabetische Behandlung erhalten (hochgerechnet 1 278 724) sowie diejenige mit mindestens moderater Nierenfunktionsstörung, definiert als eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder Kreatinin Clearance (CrCl)  $< 60$  ml/min, (hochgerechnet 896 900). Es verbleiben 4 206 707 Patientinnen und Patienten, die laut pU für eine Behandlung mit Dapagliflozin infrage kommen.

Der pU bestimmt daraufhin 2 Populationen: Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung (Population 1) oder mit multiplen Risikofaktoren (Population 2).

#### 1) Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung

Um die Patientinnen und Patienten in Population 1 zu identifizieren, analysiert der pU zuerst Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 40$  Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2. Im nächsten Schritt muss mindestens eine der folgenden Diagnosen vorliegen: eine ischämische Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Krankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). Eine ischämische Herzerkrankung wird über folgende Kriterien operationalisiert: „I21, I22, gesamte Zeit vor dem Indexdatum inkl. Indexdatum; I25.2, max. 1 Quartal vor dem Indexdatum; Koronararterien-Bypass (basierend auf dem Originaltext des Arztes)“. Eine zerebrovaskuläre Krankheit wird als „dokumentierte Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls (I63, I64), gesamte Zeit vor dem Indexdatum inkl. Indexdatum“ operationalisiert. Eine PAVK wird als „periphere arterielle Intervention, Stentimplantation oder chirurgische Revaskularisation, gesamte Zeit vor dem Indexdatum inkl. Indexdatum (basierend auf dem Originaltext des Arztes); Amputation der unteren Extremitäten infolge einer PAVK, gesamte Zeit vor dem Indexdatum inkl. Indexdatum, ICD 10: Z89.4-Z89.7; aktuelle Symptome einer Schaufensterkrankheit (Claudicatio intermittens), ICD 10: I70.2, I73.9, E11.5 innerhalb eines Jahres vor dem Indexquartal inkl. Indexquartal“ operationalisiert.

Ausschlusskriterien sind Blasenkrebs, eine andere Krebserkrankung (ausgenommen Nichtmelanomhautkrebs), akutes kardiovaskuläres Ereignis (akutes Koronarsyndrom, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Revaskulation, akut dekompensierte

Herzinsuffizienz, anhaltende Tachykardie), Therapie mit Pio- oder Rosiglitazon, kontinuierliche Kortison-Therapie, CrCl < 60 ml/min (basierend auf Cockcroft-Gault-Gleichung) und chronische Zystitis. Daraus ergeben sich 20 491 Patientinnen und Patienten in Population 1 im Datensatz vor der Hochrechnung.

## 2) Patientinnen und Patienten mit multiplen Risikofaktoren

Um den Umfang der Patientengruppe in Population 2 (Patientinnen und Patienten mit multiplen Risikofaktoren) zu bestimmen, grenzt der pU ausgehend von der Gesamtzahl von 6 573 180 diagnostizierten Typ-2-Diabetikern zunächst das Alter der Patientinnen und Patienten auf > 55 Jahre für Männer und > 60 Jahre für Frauen ein. Danach schließt der pU alle Patientinnen und Patienten aus, die eine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben, d. h. die unter Population 1 fallen. Die verbleibenden Patientinnen und Patienten müssen entweder eine Dyslipidämie (operationalisiert als „ICD 10: E78.0, E78.2-E78.5 innerhalb eines Jahres vor dem Indexdatum inkl. Indexdatum“) oder eine Hypertonie (operationalisiert als „Diagnose ICD 10: I10-I15 und antihypertensive Therapie (ATC: C02C, C03, C07, C08, C09), gesamte Zeit vor dem Indexdatum inkl. Indexdatum“) aufweisen. Rauchen als Risikofaktor wird nicht berücksichtigt, da dies im Datensatz nicht erfasst wurde. Es gelten die gleichen Ausschlusskriterien wie für Population 1. Daraus ergeben sich 57 428 Patientinnen und Patienten mit multiplen Risikofaktoren (Population 2) im Datensatz vor der Hochrechnung.

Bei Addition von Population 1 und 2 ergeben sich 77 919 Patientinnen und Patienten im Datensatz, hochgerechnet ergeben sich 3 319 349 Patientinnen und Patienten. Der Weiteren schließt der pU davon die Patientinnen und Patienten aus, die keine antidiabetische Behandlung erhalten (hochgerechnet 524 491) sowie diejenige mit mindestens moderater Nierenfunktionsstörung (hochgerechnet 305 229) und es verbleiben 2 489 630 Patientinnen und Patienten. In Relation zu den 4 206 707 Patientinnen und Patienten, die laut pU für eine Behandlung mit Dapagliflozin infrage kommen, beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder mit multiplen Risikofaktoren 59,2 %.

Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 87,47 % [11,12] ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 2 177 679 Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder mit multiplen Risikofaktoren.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das gesamte Anwendungsgebiet liegen keine Angaben im Dossier vor.

Der pU beschränkt die Zielpopulation in der vorliegenden Dossierbewertung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58. Auf das Vorgehen des pU zur Bestimmung dieser Patientengruppen wird im Folgenden näher eingegangen.

Auf Basis der IQVIA-Disease-Analyzer-Studie ermittelt der pU im Dossier eine Gesamtzahl von 6 573 180 diagnostizierten Typ-2-Diabetiker in Deutschland. Im Bewertungsverfahren zu Empagliflozin/Linagliptin wurde die gleiche Datenbank mit dem gleichen Zeitraum verwendet und es ergaben sich 7 306 571 diagnostizierte Typ-2-Diabetiker in Deutschland. Die dort zugrunde liegende Stichprobe von Ärzten war mit 1247 Ärzten größer als in der Analyse für Dapagliflozin/Metformin (1034 Ärzte) und es wurde neben einer Verordnung eines OADs zusätzlich die Verordnung eines Glucagon-like-peptide-1(GLP1)-Rezeptorantagonisten als Einschlusskriterium berücksichtigt [13]. Unklar ist, ob diese abweichenden Einschlusskriterien diesen Unterschied in der Basispopulation erklären können.

Das methodische Vorgehen des pU ist in folgenden Punkten nicht vollständig nachvollziehbar:

Zwar stimmen die Ein- und Ausschlusskriterien beim Vorgehen in der Datenbank mit denen in der Studie DECLARE-TIMI 58 größtenteils überein. Jedoch fehlen u. a. Angaben zur Zusammensetzung der Stichprobe (z. B. Charakteristika der Ärzte sowie der Patientinnen und Patienten), sodass die Repräsentativität nicht abschließend beurteilt werden kann. Auch wird die Berechnung des Hochrechnungsfaktors nicht näher erläutert.

Des Weiteren scheinen Patientinnen und Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion im Rahmen der Analyse doppelt abgezogen worden zu sein: Zum einen im Rahmen der Ausschlusskriterien für die Eingrenzung der beiden Populationen 1) und 2), zum anderen erneut nach Addition der beiden Populationen.

Der pU schränkt die Patientengruppe nicht auf Patientinnen und Patienten im Alter von < 75 Jahren ein, obwohl die Zulassung einen Therapiebeginn bei älteren Patientinnen und Patienten nicht empfiehlt [9].

In der Gesamtschau ist der vom pU bestimmte Anteil der Patientengruppe mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 (59,2 %) mit Unsicherheit versehen.

Die Bestimmung des Anteils der Patientengruppe mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko muss – anders als vom pU durchgeführt – jeweils für das Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin und die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen erfolgen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

### 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Anwendungsgebiete folgende Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

a) Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

- Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin plus Empagliflozin oder
- Metformin plus Liraglutid<sup>1</sup>.

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

- Humaninsulin plus Metformin oder
- Humaninsulin plus Empagliflozin<sup>1</sup> oder
- Humaninsulin plus Liraglutid<sup>1</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) Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. plus Metformin oder Empagliflozin<sup>1</sup> oder Liraglutid<sup>1</sup>).

Der pU stellt hiervon abweichend die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel zuzüglich den Kosten einzelner möglicher Komponenten einer Basistherapie dar. Als zweckmäßige Vergleichstherapie stellt der pU die Kosten einer Therapie mit Placebo zuzüglich den Kosten einzelner möglicher Komponenten einer Basistherapie dar. Es finden sich keine Angaben zu den Kosten der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die überwiegend Kombinationstherapien darstellen. Der pU macht jedoch Angaben zu den

---

<sup>1</sup> Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten.

Jahrestherapiekosten einzelner Komponenten (Metformin, Empagliflozin, Glibenclamid, Glimepirid, Liraglutid und Humaninsulin) der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Teil der von ihm gewählten Basistherapie. Die Angaben zu diesen Einzelwirkstoffen werden nachfolgend bewertet.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer mit der fixen Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin entsprechend der Fachinformation [9]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Angaben zur Behandlungsdauer der vom pU dargestellten Einzelkomponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapien fehlen in Modul 3A des Dossiers.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch für die fixe Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [9].

Es finden sich keine Angaben zum Verbrauch der vom pU dargestellten Einzelkomponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapien in Modul 3A des Dossiers.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt die Kosten für die fixe Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin korrekt gemäß dem Datenstand der Lauer-Taxe vom 01.04.2019 wieder.

Der pU weist die Kosten für Einzelkomponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapien aus. Diese sind mit dem Datenstand der Lauer-Taxe vom 01.04.2019 überwiegend nachvollziehbar und plausibel.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für die Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Die vom pU angegebenen Kosten lassen sich nicht nachvollziehen: Bei den Blutzuckerteststreifen lassen sich nur Produkte mit einem höheren Verkaufspreis finden, die Kosten für Lanzetten liegen geringfügig höher als vom pU angegeben und bei den vom pU angesetzten Einmalnadeln ist eine wirtschaftlichere Alternative verfügbar. Insgesamt stellen die vom pU angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen eine Unterschätzung dar.

Unberücksichtigt bleiben bei der Kostenberechnung des pU die Kosten für die Einmalnadeln bei der Anwendung von Liraglutid [14] sowie die Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen.

Weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen einzelner in Modul 3 A des Dossiers dargestellter Arzneimittel ergeben (beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion bei Dapagliflozin/Metformin [9] werden vom pU nicht berücksichtigt).

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Dapagliflozin/Metformin (359,45 €) sind plausibel.

Der pU macht keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien, die überwiegend Kombinationstherapien darstellen. Er stellt stattdessen die Jahrestherapiekosten der folgenden einzelnen Wirkstoffe dar: Metformin (33,24 € bis 99,71 €), Glimperid (29,64 € bis 152,29 €), Glibenclamid (13,03 € bis 78,17 €), Empagliflozin (658,93 €), Liraglutid (1308,84 € bis 1963,26 €) und Humaninsulin (560,22 € bis 1214,98 €). Hierbei enthalten die Jahrestherapiekosten außer bei einer Therapie mit Humaninsulin nur die Arzneimittelkosten pro Jahr. Diese sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten bei einer Therapie mit Humaninsulin enthalten die Arzneimittelkosten pro Jahr und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und stellen eine Unterschätzung dar.

Angaben für die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien vorgegebenen Kombinationstherapien finden sich in Tabelle 8. Diese wurden basierend auf den Angaben des pU in Modul 3 A des Dossiers selbst berechnet.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass laut Fachinformation von Dapagliflozin/Metformin [9] die Alterseinschränkung sowie Nieren- und Leberfunktionsstörung zu berücksichtigen sind.

Daneben erwartet der pU vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie der frühen Nutzenbewertung, Disease-Management-Programmen, Arzneimittelvereinbarungen und Selektivverträgen einen geringeren Versorgungsanteil.

Der pU gibt an, dass darüber hinaus Gegenanzeigen zur Gabe von Dapagliflozin/Metformin bezüglich der Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder der sonstigen Bestandteile des Präparats bestehen, erwartet aufgrund dieser Gegenanzeigen aber keine Einschränkung des Umfangs der Zielpopulation.

Konkrete Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen macht der pU nicht.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das gesamte Anwendungsgebiet liegen keine Angaben im Dossier vor. Der pU beschränkt die Zielpopulation in der vorliegenden Dossierbewertung auf erwachsene Patientinnen und

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58. Der Anteil dieser Patientengruppe (59,2 %) ist mit Unsicherheit versehen. Die Bestimmung des Anteils der Patientengruppe mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko muss – anders als vom pU durchgeführt – jeweils für das Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin und die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen erfolgen.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Dapagliflozin/Metformin sind plausibel.

Der pU macht keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien, die überwiegend Kombinationstherapien darstellen. Er stellt stattdessen die Jahrestherapiekosten der folgenden einzelnen Wirkstoffe dar: Metformin, Glimperid, Glibenclamid, Empagliflozin, Liraglutid und Humaninsulin. Hierbei enthalten die Jahrestherapiekosten außer bei einer Therapie mit Humaninsulin nur die Arzneimittelkosten pro Jahr. Diese sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten bei einer Therapie mit Humaninsulin enthalten die Arzneimittelkosten pro Jahr und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und stellen eine Unterschätzung dar.



## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Dapagliflozin/Metformin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dapagliflozin/Metformin ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.**

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Dapagliflozin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kombination mit Insulin (mit 1 anderen blutzucker-senkenden Arzneimittel, hier Metformin) wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA  
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils 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 die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [5] bzw. Liraglutid [6]).  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dapagliflozin/ Metformin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren oder</li> <li>▪ die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren oder</li> <li>▪ die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</li> </ul>	2 177 679	Der pU beschränkt die Zielpopulation in der vorliegenden Dossierbewertung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58. Diese deckt nicht das komplette Anwendungsgebiet ab.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>				
Dapagliflozin/Metformin		erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren oder</li> <li>▪ die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren oder</li> <li>▪ die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</li> </ul>	359,45 <sup>b</sup>	Hier dargestellt ist die untere Grenze der Angaben des pU. Diese Angabe zu den Arzneimittelkosten pro Jahr ist plausibel. Der pU stellt darüber hinaus die Kosten einer möglichen Basistherapie dar, diese werden hier nicht bewertet.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Metformin	+ Sulfonylharnstoff	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	46,27–252,00 <sup>b, c</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Jahr der einzelnen Wirkstoffe sind plausibel. Bei Liraglutid bleiben die Kosten für Einmalnadeln unberücksichtigt.
	+ Empagliflozin		692,17–758,64 <sup>b, c</sup>	
	+ Liraglutid <sup>d</sup>		1342,08–2062,97 <sup>b, c</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Humaninsulin	+ Metformin	erwachsene Patientinnen und 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	593,46–1314,69 <sup>c,e</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Jahr der einzelnen Wirkstoffe sind plausibel. Der pU berücksichtigt bei der Kostenberechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln. Die hierfür angesetzten Kosten sind unterschätzt. Bei Liraglutid bleiben die Kosten für Einmalnadeln unberücksichtigt.
	+ Empagliflozin <sup>f</sup>		1219,15–1873,91 <sup>c,e</sup>	
	+ Liraglutid <sup>d</sup>		1869,06–3178,24 <sup>c,e</sup>	
	als Monotherapie <sup>g</sup>		560,22–1214,98 <sup>c,e</sup>	
Optimierung des Humaninsulinre- gimes	Humaninsulin	erwachsene Patientinnen und 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	560,22–1214,98 <sup>c,e</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Jahr der einzelnen Wirkstoffe sind plausibel. Angegeben sind hier bei Humaninsulin die Kosten einer konventionellen Insulintherapie. Die Kosten einer intensivierten Insulintherapie liegen höher. Der pU berücksichtigt bei der Kostenberechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln. Die Kosten hierfür sind unterschätzt. Bei Liraglutid bleiben die Kosten für Einmalnadeln unberücksichtigt.
	Humaninsulin + Empagliflozin <sup>f</sup>		1219,15–1873,91 <sup>c,e</sup>	
	Humaninsulin + Liraglutid <sup>d</sup>		1869,06–3178,24 <sup>c,e</sup>	
	Humaninsulin + Metformin		593,46–1314,69 <sup>c,e</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU  
b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.  
c: eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie durch Summierung der Angaben des pU für die einzelnen Wirkstoffe in Modul 3 A des Dossiers.  
d: Gilt nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei in der LEADER-Studie operationalisiert als mindestens 1 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).  
e: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.  
f: Gilt nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 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.  
g: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.  
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer, NYHA: New York Heart Association

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Patienten, die mit Metformin unzureichend kontrolliert sind, sollten eine Tagesgesamtdosis von Xigduo<sup>®</sup> erhalten, die 10 mg Dapagliflozin entspricht, zuzüglich der Tagesgesamtdosis von Metformin. Patienten, die von separaten Tabletten auf Xigduo<sup>®</sup> umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Dapagliflozin und Metformin erhalten, die sie bereits einnehmen. Xigduo<sup>®</sup> sollte zweimal täglich mit einer Mahlzeit gegeben werden.*

*Xigduo<sup>®</sup> wird bei Patienten mit einer GFR <60 mL/min nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig, und die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus.*

*Xigduo<sup>®</sup> darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden*

*Da Metformin teilweise über die Nieren ausgeschieden wird und weil ältere Patienten eher eine verminderte Nierenfunktion haben, muss dieses Arzneimittel mit zunehmendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten (≥65 Jahre), um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko für einen Volumenmangel unter Dapagliflozin sollte ebenfalls beachtet werden. Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xigduo<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

*Xigduo<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder bezüglich der sonstigen Bestandteile des Präparats, jeder Art von akuter metabolischer Azidose, diabetischem Präkoma, schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 mL/min), akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, akuten oder chronischen Erkrankungen, die zu einer Gewebhypoxie führen können, Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung und Alkoholismus.*

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen für Laktatazidose, Nierenfunktion, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts, diabetische Ketoazidose, nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän), HWI, ältere Patienten (≥65 Jahre), Herzinsuffizienz, Behandlung mit Pioglitazon, erhöhten Hämatokrit, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen, Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen*

*Untersuchungen, chirurgische Eingriffe und klinische Statusveränderung von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ-2-Diabetes.*

*Relevante Wechselwirkungen bestehen insbesondere mit Diuretika, Insulin und insulinotropen Wirkstoffen, Störung des 1,5-Anhydroglucitol-Assays, kationischen Substanzen, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, Alkohol und jodhaltigen Kontrastmitteln.*

*Xigduo® unterliegt der Verschreibungspflicht.“*



## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A17-66 [online]. 28.03.2018 [Zugriff: 25.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 611). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-66\\_Dapagliflozin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-66_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V: Dapagliflozin, Dapagliflozin/Metformin [online]. 07.03.2019 [Zugriff: 08.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3781/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin-Metformin\\_D-045\\_D-097.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3781/2019-03-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin-Metformin_D-045_D-097.pdf).
3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311-322.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Empagliflozin [online]. 01.09.2016 [Zugriff: 30.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Semaglutid [online]. 02.05.2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-404.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404.pdf).
9. AstraZeneca. Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten, Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 13.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. IQVIA. Analyse für Nutzendossier: Modul 3 Forxiga/Xigduo. 2018.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 20.05.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf).
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (Stand 31.12.2015): Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 21.05.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin/Linagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-49 [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 810). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-49\\_Empagliflozin-Linagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-49_Empagliflozin-Linagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
14. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. AstraZeneca. DECLARE: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin 10 mg once daily on the incidence of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke in patients with type 2 diabetes; study D1693C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
16. AstraZeneca. DECLARE: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin 10 mg once daily on the incidence of cardiovascular death, myocardial infarction or ischemic stroke in patients with type 2 diabetes; study D1693C00001; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.
17. AstraZeneca. DECLARE: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin 10 mg once daily on the incidence of cardiovascular death, myocardial infarction or ischemic stroke in patients with type 2 diabetes; study D1693C00001; revised clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.
18. AstraZeneca. DECLARE: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin 10 mg once daily on the incidence of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke in patients with type 2 diabetes; study D1693C00001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
19. AstraZeneca. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.10.2018 [Zugriff: 14.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.

20. AstraZeneca. DECLARE dapagliflozin effect on cardiovascular events: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin 10 mg once daily on the incidence of cardiovascular death, myocardial infarction or ischemic stroke in patients with type 2 diabetes [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.08.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000239-28>.
21. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528-2536.
22. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(5): 1102-1110.
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 trial. *Am Heart J* 2018; 200: 83-89.
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019; 10: cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S103-S123.
26. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701.
27. AbZ Pharma. Metformin AbZ 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 13.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-53. Köln: IQWiG; 2019. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-53-dapagliflozin-diabetes-mellitus-typ-2-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12452.html>.
29. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
30. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

## **Anhang A – Kommentar zur bearbeitenden Fragestellung des pU und zur Studie DECLARE-TIMI 58**

### **A.1 – Fragestellung des pU**

Der pU bearbeitet im Modul 4 A seines Dossiers folgende Fragestellung: Vergleich einer Behandlung mit Dapagliflozin/Metformin zusätzlich zu einer Standardtherapie vs. Metformin und einer Standardtherapie zusätzlich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Der pU legt für seine Fragestellung die Studie DECLARE-TIMI 58 vor [15-24] und berücksichtigt dabei nur Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten. Zu der vom pU bearbeiteten Fragestellung identifiziert er erwartungsgemäß keine weiteren Studien, da sie den Einschlusskriterien und dem (geplanten) Design der Studie DECLARE-TIMI 58 entspricht. Der pU leitet für seine Fragestellung einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Information ist die Studie DECLARE-TIMI 58 weder für einen Vergleich mit den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien noch für einen Vergleich mit einer Standardtherapie (plus Metformin) geeignet.

- In seinem Dossier bewertet der pU die Studie DECLARE-TIMI 58 nicht im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA. Er legt daher keine Auswertungen vor, die einen Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien ermöglichen. Er begründet dies u. a. damit, dass in die Studie Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Vortherapien eingeschlossen wurden, sodass eine Einteilung der Studienpopulation in die einzelnen Fragestellungen nicht möglich wäre. Der pU stellt daher ausschließlich die Ergebnisse einer Teilpopulation (Vorbehandlung mit mindestens 1700 mg Metformin) dar.
- Die Studie DECLARE-TIMI 58 war aufgrund der Studiendurchführung auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie (plus Metformin) nicht geeignet. Eine Standardtherapie war definiert als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanter Leitlinien. Die Ergebnisse der Studie zeigen jedoch zum einen, dass die in der Studie durchgeführte Therapie nicht der im Studienprotokoll definierten Standardtherapie entsprach und daher das vorab definierte Therapieziel in weiten Teilen nicht erreicht wurde. Überdies wurden durch weitere Studienvorgaben im Studienprotokoll die Therapiemöglichkeiten beschränkt. Dadurch war insbesondere eine Therapie mit den vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko vorgesehenen Therapieoptionen teilweise nicht möglich (Ausschluss von Empagliflozin als Therapieoption).

Das Design der Studie DECLARE-TIMI 58 sowie die Patientencharakteristika werden im Folgenden dargestellt (siehe Anhang A.2). Zudem werden die Ergebnisse der Teilpopulation

mit einer Vorbehandlung mit mindestens 1700 mg Metformin der Studie DECLARE-TIMI 58 beschrieben (siehe Anhang A.3).

### **A.2 – Beschreibung der Studie DECLARE-TIMI 58**

Das Design der Studie DECLARE-TIMI 58 ist in Tabelle 9 und Tabelle 10 beschrieben.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studie DECLARE-TIMI 58

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
DECLARE-TIMI 58	RCT, doppelblind, parallel	Therapienaive oder vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle <sup>b</sup> mit hohem kardiovaskulärem Risiko: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 40 Jahre mit mind. 1 kardiovaskulären Erkrankung<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Frauen ≥ 60 Jahre und Männer ≥ 55 Jahre mit mind. 1 Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung<sup>d</sup></li> </ul>	Jeweils zusätzlich zur patientenindividuellen antidiabetischen Behandlung sowie der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten: Dapagliflozin (N = 8582) Placebo (N = 8578)  Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>e</sup> : Dapagliflozin + Metformin (n = 4627) Placebo + Metformin (n = 4691)	Screeningvisite + Placebo-Run-in: 4–8 Wochen  Behandlung: bis zum Auftreten von schweren Nebenwirkungen <sup>f</sup> oder Studienende <sup>g</sup>  Nachbeobachtung: bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende	882 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Niederlande, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam  04/2013–09/2018	primär: MACE (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall), kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod  sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studie DECLARE-TIMI 58 (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: <math>HbA_{1c} \geq 6,5\% - &lt; 12\%</math> in der Run-in-Phase</p> <p>c: Mindestens eine der folgenden Bedingungen musste erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▫ ischämische Herzkrankheit (belegt durch vorherigen Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypassoperation oder <math>\geq 50\%</math>-ige Stenose in mindestens 2 Koronararterien)</li><li>▫ 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 <math>&lt; 0,90</math> innerhalb der letzten 12 Monate)</li><li>▫ zerebrovaskuläre Erkrankung (belegt durch vorherigen Schlaganfall, Carotis-Stenting oder -endarteriektomie)</li></ul> <p>d: Mindestens eine der folgenden Bedingungen musste erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▫ Dyslipidämie (belegt durch einen LDL-C-Wert <math>&gt; 130</math> 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 <math>&gt; 130</math> mg/dl)</li><li>▫ Hypertonie (belegt durch erhöhten systolischen Blutdruck [<math>&gt; 140</math> mmHg] sowie erhöhten diastolischen Blutdruck [<math>&gt; 90</math> mmHg] zum Studieneinschluss oder durch eine vom Arzt verschriebene antihypertensive Therapie)</li><li>▫ aktuelles Rauchen (<math>\geq 5</math> Zigaretten / Tag für mindestens 1 Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)</li></ul> <p>e: In die relevante Teilpopulation wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns mit <math>\geq 1700</math> mg Metformin vorbehandelt worden sind.</p> <p>f: Leber- oder Nierenschäden, Harnblasenkrebs</p> <p>g: Das Studienende war ereignisgesteuert und nach mindestens 1390 bestätigten MACE-Ereignissen geplant.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykohämoglobin; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Studie	Intervention	Vergleich
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin 10 mg + Metformin $\geq$ 1700 mg, 1-mal täglich oral + Standardtherapie <sup>a</sup>	Placebo + Metformin $\geq$ 1700 mg, 1-mal täglich oral + Standardtherapie <sup>a</sup>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung mit Placebo (1-mal täglich, oral) für 4 bis 8 Wochen vor Randomisierung (Run-in-Phase)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die antidiabetische Behandlung sollte nach den von der ADA und EASD empfohlenen glykämischen Zielwerten erfolgen.</li> <li>Die antidiabetische Behandlung durfte nach Ermessen des Prüfarztes und nach lokalen Standards angepasst werden (einschließlich Dosisänderung und Absetzen der bestehenden antidiabetischen Begleitmedikation sowie Aufnahme zusätzlicher antidiabetischer Behandlungen).</li> <li>Um das Risiko von Hyperglykämien zu vermindern, durfte die Dosis an Insulin oder insulinotropen Wirkstoffen nach Ermessen des Arztes gesenkt werden.</li> <li>Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Dyslipidaemie) sollte gemäß den lokalen Standards erfolgen.</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pioglitazon (innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn oder nach Behandlung von <math>\geq</math> 2 Jahren, sowie als Begleitbehandlung), Rosiglitazon (innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn, sowie als Begleitbehandlung)</li> <li>SGLT2-Hemmer</li> <li>Langzeitbehandlung (&gt; 30 Tage) mit oralen Kortikosteroiden (äquivalent <math>\geq</math> 10 mg Prednisolon oral) zu Studienbeginn</li> </ul>		
<p>a: antidiabetische Begleittherapie und kardiovaskuläre Hintergrundtherapie nach lokalen Standards            ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes;            SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2</p>		

## Studiendesign

Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Studie wurde multizentrisch in Afrika, Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq$  40 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem Glykohämoglobin(HbA<sub>1c</sub>)-Wert von  $\geq$  6,5 % und < 12 % sowie hohem kardiovaskulärem Risiko. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko lag vor, falls bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung bestand oder falls bei Frauen über 60 Jahre bzw. Männern über 55 Jahre mindestens 1 Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorlag (Dyslipidämie, Hypertonie oder Raucher). Sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 17160 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis von 1:1 einer Behandlung mit 10 mg Dapagliflozin (N = 8582) oder Placebo (N = 8578) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach kardiovaskulärer Risikogruppe (manifeste



kardiovaskuläre Vorerkrankung / multiple Risikofaktoren ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) und Hämaturie-Status (positiv / negativ). Dapagliflozin und Placebo wurde jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Behandlung und kardiovaskulären Hintergrundtherapie verabreicht.

Die antidiabetische Begleitbehandlung sollte nach Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden, um die von der American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfohlenen glykämischen Zielwerte zu erreichen [25,26]. Eine Behandlung mit Pioglitazon, Rosiglitazon und anderen Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Hemmern war zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt. Eine Anpassung der antidiabetischen Begleitbehandlung war ab Zeitpunkt der Randomisierung möglich. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsarmen eine Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren entsprechend den lokalen Standards vorgesehen (z. B. Antihypertonika, Antikoagulanzen, Lipidsenker).

Das Studienende war ereignisgesteuert (mindestens 1390 Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignis [MACE]) und auf eine Dauer von etwa 6 Jahren angelegt. Die vorgegebene Ereignisrate wurde bereits nach weniger als 5,2 Jahren erreicht. Die mediane Beobachtungszeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und lag bei 4,2 Jahren. Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiterbeobachtet.

Die primären Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt MACE, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, sowie ab dem Amendement 5 (05.04.2015) ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod. Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

### **Vom pU ausgewertete Teilpopulation**

Der pU berücksichtigt für seine Nutzenbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin eine Teilpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58: Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1700 mg Metformin erhielten. Dies sind im Interventionsarm N = 4627 und im Vergleichsarm N = 4691 Patientinnen und Patienten, was insgesamt ca. 54 % der Gesamtpopulation entspricht.

In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde der Teilpopulation im Interventionsarm eine lose Kombination von Dapagliflozin und Metformin verabreicht. Dapagliflozin wurde mit 10 mg täglich dosiert. Metformin wurde im Rahmen der patientenindividuellen Hintergrundtherapie verabreicht. Inwieweit die Gabe der losen Kombination von Dapagliflozin + Metformin der Gabe der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß der zugelassenen Dosierungen und der Fachinformation entspricht [9], ist unklar und wird im Folgenden beschrieben:

Die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin ist in den Wirkstärken 5 mg Dapagliflozin / 850 mg Metformin sowie 5 mg Dapagliflozin / 1000 mg Metformin zugelassen (Einnahme 2-mal täglich). Aus der Fixkombination ergibt sich damit eine tägliche Dosis von 10 mg Dapagliflozin sowie je nach Präparat eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin. Laut Fachinformation ist eine Gabe an Metformin von bis zu 3000 mg bei Patientinnen und Patienten ohne bestehender Nierenfunktionsstörung möglich [9,27]. Der pU selektiert im Modul 4A seines Dossiers aus der Studie DECLARE-TIMI 58 die Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Standardtherapie zu Baseline mit mindestens 1700 mg Metformin vorbehandelt wurden. Da die antidiabetische Begleitbehandlung, inklusive Metformin, nach Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell angepasst werden konnte, waren innerhalb des Studienverlaufs aufgrund der losen Kombination der Wirkstoffe Dosierungen von Metformin auch unter 1700 mg täglich möglich. Der pU äußert sich jedoch nicht weiter dazu, ob die Patientinnen und Patienten der von ihm vorgelegten Teilpopulation konstant über den ganzen Studienverlauf mit mindestens 1700 mg Metformin weiter behandelt wurden und diese somit gemäß der zugelassenen Dosierung der Fixkombination behandelt worden sind.

Weiterhin ist laut Fachinformation die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patientinnen und Patienten indiziert, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird [9]. Der pU liefert keine Informationen dazu, ob die Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie mit Metformin allein hatten, bereits die maximal verträgliche Dosis erhalten haben und somit für die Gabe der Fixkombination überhaupt infrage gekommen wären.

Gemäß Fachinformation [9] sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min) keine Therapie mit Dapagliflozin begonnen werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten GFR (eGFR) < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lag zu Studienbeginn im Interventionsarm bei 5,5 % (n = 255) und im Vergleichsarm bei 5,7 % (n = 268). Weiterhin ist laut Fachinformation der Beginn der Therapie mit Dapagliflozin für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren nicht empfohlen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren lag im Interventionsarm bei 4,4 % (n = 204) und im Vergleichsarm bei 5,6 % (n = 261).

Insbesondere aufgrund der unklaren Vergleichbarkeit der Metformin-Dosierung im Studienverlauf mit der zugelassenen Dosierung in der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin wie auch aufgrund der fraglichen zulassungskonformen Behandlung der Patientinnen und Patienten, die mit Metformin als Monotherapie vorbehandelt wurden, besteht insgesamt eine Unsicherheit, ob die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Zielpopulation entspricht.

Im Folgenden beziehen sich die Angaben auf die vom pU vorgelegte Teilpopulation.

**Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 11 zeigt die Charakteristika in der Studie DECLARE-TIMI 58 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Tabelle 12 und Tabelle 13 beinhalten Informationen zu der bereits zu Studienbeginn bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleitbehandlung.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Studie Charakteristika Kategorie	Dapagliflozin + Metformin	Placebo + Metformin
<b>DECLARE-TIMI 58</b>	N <sup>a</sup> = 4627	N <sup>a</sup> = 4691
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (7)	64 (7)
Geschlecht [w / m], %	34 / 66	36 / 64
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	3919 (84,7)	3971 (84,7)
schwarz	152 (3,3)	135 (2,9)
asiatisch	400 (8,6)	405 (8,6)
Ureinwohner Amerikas / Alaskas	29 (0,6)	32 (0,7)
Hawaiianer / pazifische Insulaner	5 (0,1)	9 (0,2)
andere	122 (2,6)	139 (3,0)
Ethnie		
hispanisch / latino	731 (15,8)	752 (16,0)
nicht hispanisch / nicht latino	3896 (84,2)	3939 (84,0)
Region, n (%)		
Nordamerika	1430 (30,9)	1397 (29,8)
Lateinamerika	567 (12,3)	586 (12,5)
Asien / Pazifik	366 (7,9)	363 (7,7)
Europa	2264 (48,9)	2345 (50,0)
BMI, n (%)		
< 30 kg/m <sup>2</sup>	1685 (36,4)	1772 (37,8)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2938 (63,6)	2916 (62,2)
fehlende Angabe	4 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	93,0 (20,0)	92,1 (20,0)
Dauer der Erkrankung [Jahre], MW (SD)	12,3 (7,2)	12,3 (7,5)
HbA <sub>1c</sub> -Wert [%], MW (SD)	8,3 (1,2)	8,3 (1,2)
HbA <sub>1c</sub> -Wert, n (%)		
< 7 %	381 (8,2)	381 (8,1)
≥ 7 bis < 8 %	1734 (37,5)	1817 (38,8)
≥ 8 bis < 9 %	1246 (26,9)	1314 (28,0)
≥ 9 %	1264 (27,3)	1177 (25,1)
fehlende Angabe	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Nüchternblutglukose (Serum) [mmol/l], MW (SD)	k. A.	k. A.
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] <sup>b</sup> , n (%)		
< 60	255 (5,5)	268 (5,7)
≥ 60 bis < 90	2013 (43,5)	2083 (44,4)
≥ 90	2358 (51,0)	2340 (49,9)
fehlende Angabe	1 (< 0,1)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Dapagliflozin + Metformin	Placebo + Metformin
<b>DECLARE-TIMI 58</b>	N <sup>a</sup> = 4627	N <sup>a</sup> = 4691
Systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	135,6 (15,1)	135,4 (15,1)
Diastolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	78,2 (9,0)	78,1 (9,0)
Kardiovaskuläres Risikogruppe, n (%)		
kardiovaskuläre Vorerkrankung	1750 (37,8)	1792 (38,2)
Multiple Risikofaktoren ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	2873 (62,1) <sup>c</sup>	2895 (61,7) <sup>c</sup>
Kardiovaskuläre Vorerkrankung, n (% <sup>d</sup> )		
ischämische Herzkrankheit	1426 (81,5)	1452 (81,0)
zerebrovaskuläre Erkrankung	302 (17,3)	325 (18,1)
periphere Arterienerkrankung	255 (14,6)	258 (14,4)
Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen, n (% <sup>d</sup> )		
1 Vorerkrankung	1532 (87,5)	1573 (87,8)
2 Vorerkrankungen	203 (11,6)	195 (10,9)
3 Vorerkrankungen	15 (0,9)	24 (1,3)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren <sup>e</sup> , n (% <sup>f</sup> )		
Dyslipidämie	2179 (75,8)	2197 (75,9)
Hypertonie	2669 (92,9)	2661 (91,9)
aktuelles Rauchen	405 (14,1)	410 (14,2)
Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren <sup>e</sup> , n (% <sup>f</sup> )		
1 Risikofaktor	734 (25,5)	761 (26,3)
2 Risikofaktoren	1898 (66,1)	1895 (65,5)
3 Risikofaktoren	241 (8,4)	239 (8,3)
Therapieabbruch, n (%)	858 (18,5)	1125 (24,0)
Studienabbruch, n (%)	43 (0,9) <sup>c</sup>	72 (1,5) <sup>c</sup>
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: berechnet mithilfe der CKD-EPI-Formel</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung</p> <p>e: zusätzliche Risikofaktoren zum Alter gemäß Studieneinschlusskriterien</p> <p>f: Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten mit multiplen Risikofaktoren ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA<sub>1c</sub>: Glykohämoglobin; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 12: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Antidiabetische Therapie	Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	
	Dapagliflozin + Metformin	Placebo + Metformin
	N = 4627	N = 4691
Patientinnen und Patienten mit jeglicher antidiabetischen Therapie	4627 (100,0)	4691 (100,0)
Insulin	1879 (40,6)	1823 (38,9)
Metformin	4627 (100,0)	4691 (100,0)
Sulfonylharnstoff	k. A.	k. A.
DPP-4-Inhibitoren	k. A.	k. A.
GLP-1-Agonisten	k. A.	k. A.
Andere	k. A.	k. A.
Anzahl antidiabetischer Therapien	k. A.	k. A.

DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glucagon-like-peptide-1; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten

Tabelle 13: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Kardiovaskuläre Therapie	Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	
	Dapagliflozin + Metformin	Placebo + Metformin
	N = 4627	N = 4691
Patientinnen und Patienten mit jeglicher kardiovaskulären Therapie	k. A.	k. A.
ACE-Hemmer / ARB	k. A.	k. A.
Statin / Ezetimib	k. A.	k. A.
Thrombozytenaggregationshemmer	k. A.	k. A.
Acetylsalicylsäure	k. A.	k. A.
Betablocker	k. A.	k. A.
Calciumkanalblocker	k. A.	k. A.
Thiaziddiuretikum	k. A.	k. A.
Schleifendiuretikum	430 (9,3)	451 (9,6)
duale antithrombotische Therapie	k. A.	k. A.
Antikoagulans	k. A.	k. A.
Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist	k. A.	k. A.

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und überwiegend

männlich. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten sind der Region Europa (überwiegend Osteuropa) zuzuordnen. Der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert lag zu Studienbeginn bei 8,3 % und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug ca. 12 Jahre. Etwa 38 % aller Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung, von denen ein Großteil eine ischämische Herzkrankheit aufwies. Der durchschnittliche systolische Blutdruck zu Studienbeginn lag bei etwa 135 mmHg. Bei den übrigen Patientinnen und Patienten (ca. 62 %) lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren ohne eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor; der häufigste Risikofaktor war dabei Hypertonie.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten bereits zu Behandlungsbeginn eine antidiabetische Therapie, wobei der pU für die Teilpopulation keine Angaben zur Anzahl der antidiabetischen Vortherapien macht. Eine antidiabetische Therapie mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) erhielten zu Studienbeginn ca. 40 % der Patientinnen und Patienten, zu Therapien mit oralen Antidiabetika äußert sich der pU für die Teilpopulation nicht.

Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Therapie erhalten haben. Für die Teilpopulation ist lediglich bekannt, dass zu Studienbeginn ca. 10 % der Patientinnen und Patienten mit Schleifendiuretika behandelt worden sind.

Der pU legt in seinem Dossier zusätzliche Angaben zur antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie zu Studienbeginn für die gesamte Studienpopulation vor. Die Gesamtpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 ist Gegenstand der Dossierbewertung zu Dapagliflozin (für detaillierte Angaben siehe Dossierbewertung A19-53 [28]).

### **Standardtherapie in der Studie DECLARE-TIMI 58 nicht gewährleistet**

Die Patientinnen und Patienten der Studie hatten gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 eine unzureichende Blutzuckerkontrolle. Es wäre daher zu erwarten gewesen, dass die bestehende antidiabetische Therapie regelhaft hätte erweitert oder geändert werden müsse. Im Rahmen der Standardtherapie konnte der Prüfarzt in seinem Ermessen nach lokalen Leitlinien und Standards die antidiabetische Therapie patientenindividuell anpassen, um die vorgegebenen glykämischen Zielwerte zu erreichen. Diese Zielwerte wurden aber für einen Großteil der Patientinnen und Patienten nicht erreicht. Eine (optimierte) Standardtherapie gemäß eigener Vorgaben war in der Studie daher nicht gewährleistet.

### ***Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur Optimierung der antidiabetischen Therapie nicht umgesetzt***

Laut Studienprotokoll sollten Patientinnen und Patienten gemäß den von der ADA und EASD empfohlenen glykämischen Zielwerten behandelt werden [25,26]. Demnach waren die Prüfarzte in der Studie angehalten eine patientenindividuellen HbA<sub>1c</sub>-Wert von < 7,0 % anzustreben, mit weniger stringenten Zielwerten bei einigen Patientinnen und Patienten, z. B. mit schweren Hypoglykämien in der Vergangenheit oder schweren Komorbiditäten.

Dem Studienprotokoll nach konnte zum Erreichen der HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte die antidiabetische Begleitbehandlung jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes anhand der lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden. Die Therapieanpassung umfasste die Änderung der Dosierung sowie das Absetzen der bestehenden antidiabetischen Begleitbehandlung wie auch die Aufnahme von zusätzlichen antidiabetischen Behandlungen.

Aus den in der Studie DECLARE-TIMI 58 beobachteten Blutzuckerverläufen lässt sich jedoch ableiten, dass die Vorgaben des Studienprotokolls zur Anpassung der antidiabetischen Begleitbehandlung nicht umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angabe zur Eskalation der antidiabetischen Begleitbehandlung im Studienverlauf. Beides wird nachfolgend im Detail beschrieben.

### Blutzucker im Studienverlauf

Abbildung 1 zeigt die HbA<sub>1c</sub>-Werte im Studienverlauf.

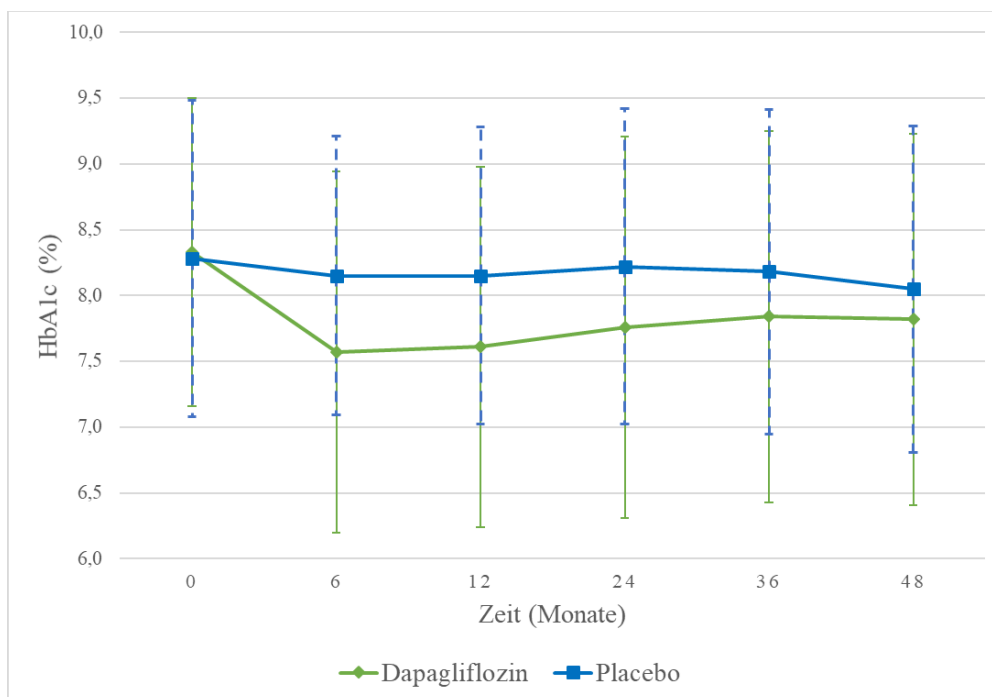


Abbildung 1: Mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert-Veränderung ( $\pm$  SD) im Studienverlauf in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

In keinem der Behandlungsarme wurde das Studienziel von einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von  $< 7,0$  % im Mittel erreicht, im Vergleichsarm sogar deutlich verfehlt. Im Vergleichsarm lag der HbA<sub>1c</sub>-Wert im Mittel zu allen gemessenen Zeitpunkten der Studie bei circa 8 % und höher. Im Interventionsarm zeigt sich zunächst zu Monat 6 eine Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, der jedoch im Mittel ebenfalls über dem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von 7 % lag. Im weiteren Behandlungsverlauf stiegen allerdings die HbA<sub>1c</sub>-Werte im Mittel wieder an.



Bei der Vorgabe des HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts von <7,0 % handelt es sich um einen patientenindividuell anzustrebenden Zielwert. Einzelne Patientinnen und Patienten konnten, soweit medizinisch begründet, von diesem Zielwert wie in den Empfehlungen der ADA/EASD vorgesehen abweichen. Diese begründeten Einzelfälle können jedoch keine Erklärung dafür sein, dass der Mittelwert in beiden Behandlungsarmen durchweg von der Zielvorgabe weit entfernt war, insbesondere im Vergleichsarm, in dem der HbA<sub>1c</sub>-Wert durchweg deutlich oberhalb von 8,0 % lag. Gründe für die in diesem Maß fehlende Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte sind nicht ersichtlich. Erklärbar wäre dies beispielsweise, wenn die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären, und eine Blutzuckersenkung auf < 8,1 % HbA<sub>1c</sub> bzw. < 7,6 % HbA<sub>1c</sub> nicht mehr möglich gewesen wäre. Dies war jedoch, wie weiter unten beschrieben, nicht der Fall.

Aufgrund identischer Zielwertvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten in beiden Behandlungsgruppen (exklusive der eigentlichen Studienmedikation) wäre zudem eine vergleichbare Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts zu erwarten gewesen. Diese sollte in beiden Behandlungsarmen von den Studienärzten gemäß Prüfplan auch angestrebt werden. Zu jedem Zeitpunkt nach Studienbeginn zeigen sich nach Angaben des pU im Modul 4 A in der Blutzuckersenkung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, mit einem um mindestens 0,3 % bis maximal 0,6 % höheren HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleichsarm. Auch dies lässt sich, wie weiter unten beschrieben, nicht durch bereits vollständig ausgeschöpfte Eskalationsmöglichkeiten im Vergleichsarm erklären.

#### *Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf*

Zu Studienbeginn lag der HbA<sub>1c</sub>-Wert der Patientinnen und Patienten im Mittel bei etwa 8,3 %. Gemäß Studienprotokoll sollten die von der ADA und EASD [25,26] empfohlenen glykämischen Zielwerte erreicht werden. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten benötigte daher zu Studienbeginn eine veränderte Therapiestrategie. Die Daten zur antidiabetischen Medikation im Studienverlauf zeigen jedoch, dass nur eingeschränkt eine Therapieeskalation stattgefunden hat (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Antidiabetische Therapie nach Studienbeginn in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Antidiabetische Therapie	Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	
	Dapagliflozin + Metformin N = 4627	Placebo + Metformin N = 4691
Patientinnen und Patienten mit jeglicher antidiabetischer Begleittherapie	k. A.	k. A.
Patientinnen und Patienten, die während der Studie eine Insulintherapie begonnen haben <sup>a</sup>	403 (8,7 <sup>b</sup> )	804 (17,1 <sup>b</sup> )
Patientinnen und Patienten mit Erhöhung der Insulindosis um $\geq 25$ % und / oder Erhöhung der Dosis der oralen Antidiabetestherapie und / oder Beginn einer zusätzlichen antidiabetischen Therapie für $\geq 3$ Monate während der Studie	2018 (43,6)	2950 (62,9)
Erhöhung der Dosis der oralen Antidiabetestherapie	455 (9,8)	760 (16,2)
Erhöhung der Insulindosis um $\geq 25$ %	328 (7,1)	520 (11,1)
zusätzliche antidiabetische Therapie	1628 (35,2)	2466 (52,6)
a: Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der Studie eine Insulintherapie begonnen haben an solchen, die zu Studienbeginn noch keine Insulintherapie erhalten haben: Dapagliflozin + Metformin 14,7 % (403 von 2748); Placebo + Metformin 28,0 % (804 von 2868)		
b: eigene Berechnung		
DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glucagon-like-peptide-1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		

Zu Studienbeginn erhielten alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation in der Studie DECLARE-TIMI 58 eine antidiabetische Therapie. Etwa 40 % der Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn mit Insulin behandelt (siehe Tabelle 12). Während der Studie haben von den Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn noch keine Insulintherapie erhalten haben, im Interventionsarm 14,7 % und im Kontrollarm 28,0 % im Studienverlauf erstmalig eine Insulintherapie begonnen. Aus den Daten kann somit abgeleitet werden, dass über 50 % im Interventionsarm und über etwa 60 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zuletzt insulinnaiv blieben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Insulindosis während der Studie um  $\geq 25$  % erhöht wurde und / oder deren Dosierung an oralen Antidiabetika gesteigert wurde und / oder die im Studienverlauf eine zusätzliche antidiabetische Therapie erhalten haben, lag im Interventionsarm bei 43,6 % und im Kontrollarm bei 62,9 %. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt damit in beiden Behandlungsarmen keine Therapieeskalation, obwohl eine unzureichend kontrollierte Blutzuckerkontrolle Einschlusskriterium war und gemäß Studienvorgaben eine stärkere Blutzuckersenkung angestrebt werden sollte. Ob und inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde (z. B. Umstellung von einer basalunterstützten Therapie auf eine intensiviertere Insulintherapie) ist überdies unklar, da der pU dazu keine entsprechenden Angaben macht.

Blutzuckersenkende Wirkstoffe, die der G-BA speziell für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin und Liraglutid), wurden in der Studie nur wenig eingesetzt. Empagliflozin (SGLT-2-Hemmer) war, wie weiter oben beschrieben, zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt, und lediglich 305 (1,8 %) Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation haben trotz dieser Einschränkung nach Beginn der Studie Empagliflozin erhalten. Die Behandlung mit Liraglutid war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 1168 (6,8 %) Patientinnen und Patienten nach Beginn der Studie mit Liraglutid behandelt. Angaben für die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn lagen hierfür nicht vor.

### ***Ausreichende kardiovaskuläre Begleitbehandlung fraglich***

In die Studie DECLARE-TIMI 58 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen (siehe Tabelle 9). Ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist ein erhöhter Blutdruck. Die nationale Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer sowie die Leitlinie der ADA empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von unter 90 bzw. 80 mmHg [25,29]. Gemäß Studienprotokoll waren die Prüfarzte angehalten, sich an den lokalen Standards für die Risikofaktoren zu orientieren. Die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf und der Anteil der Patientinnen und Patienten, der die Zielwerte der genannten Leitlinien erreichte, deuten darauf hin, dass auch die Versorgung hinsichtlich der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nicht ausreichend und nicht gemäß Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Zudem sind Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erkennbar.

### ***Blutdruck im Studienverlauf***

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die Verläufe des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf.

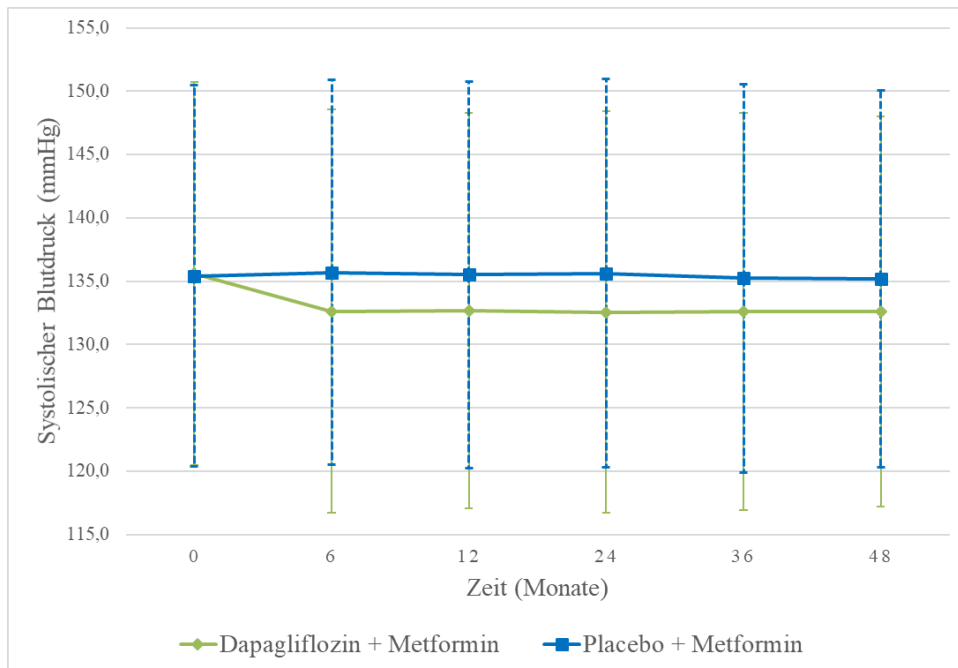


Abbildung 2: Mittlerer systolischer Blutdruck ( $\pm$  SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie DECLARE-TIMI 58 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

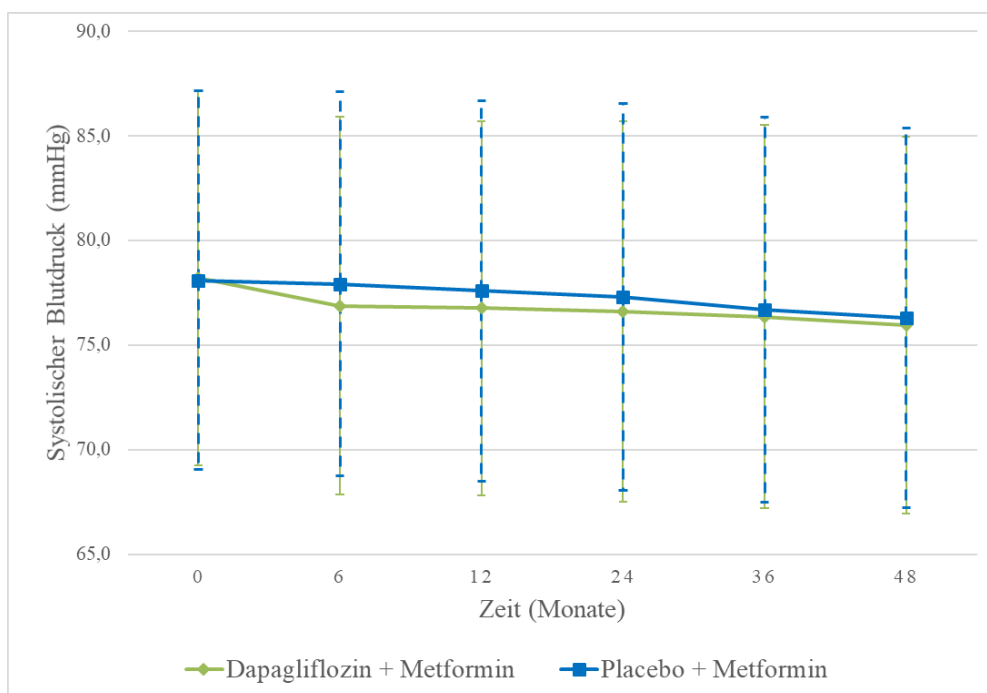


Abbildung 3: Mittlerer diastolischer Blutdruck ( $\pm$  SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie DECLARE-TIMI 58 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Innerhalb der Studie DECLARE-TIMI 58 zeigt sich für den systolischen Blutdruck im Interventionsarm eine Absenkung von maximal 2,78 mmHg im Vergleich zu Studienbeginn. Im Vergleichsarm zeigt sich im Studienverlauf ein konstanter systolischer Blutdruck von 135 mmHg. Zu jedem Zeitpunkt nach Studienbeginn zeigen sich nach Angaben des pU im Modul 4 A statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, mit einem um mindestens 2,42 mmHg bis maximal 3,06 mmHg höheren systolischen Blutdruck im Kontrollarm.

Für den diastolischen Blutdruck zeigt sich im Studienverlauf, dass in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn eine leichte Absenkung auftrat, die wiederum im Interventionsarm stärker ausfiel, allerdings geringer ausgeprägt ist als beim systolischen Blutdruck. Zu Monat 6, 12 und 24 nach Studienbeginn zeigen sich nach Angaben des pU im Modul 4 A statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, mit einem um mindestens 0,69 mmHg bis maximal 1,08 mmHg höheren diastolischen Blutdruck im Kontrollarm. Zu Monat 36 und 48 zeigen sich nach Angaben des pU im Modul 4 A keine statistisch signifikanten Unterschiede.

*Zielwerte zur Blutdrucksenkung bei vielen Patientinnen und Patienten nicht erreicht*

Abbildung 4 zeigt den geschätzten Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn und nach 48 Monaten einen systolischen Blutdruck von über 140 mmHg aufweisen.

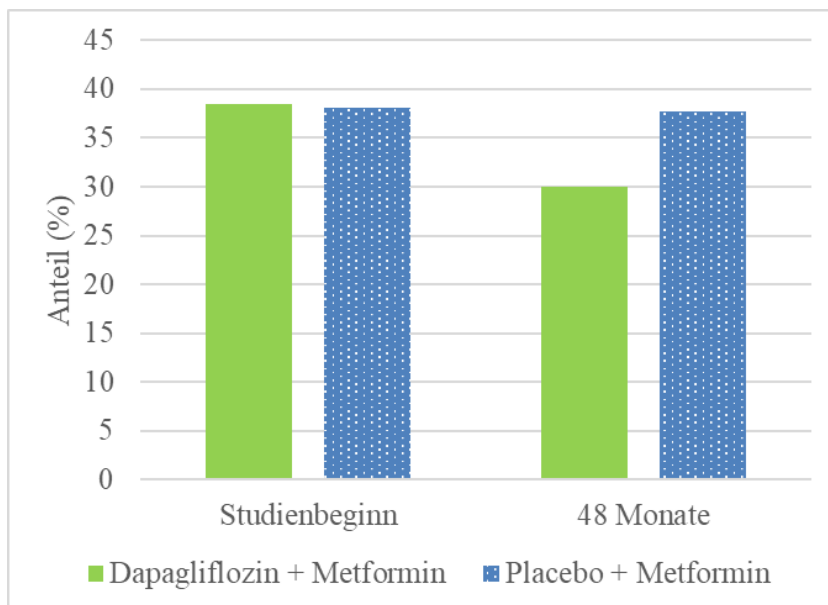


Abbildung 4: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg zu Studienbeginn und nach 48 Monaten; Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Zu Studienbeginn wiesen in beiden Behandlungsarmen geschätzt 38 % der Patientinnen und Patienten einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg und höher auf und liegen damit oberhalb des von der nationalen Versorgungsleitlinie [29] empfohlenen Blutdruckzielwertes

von < 140 mmHg. Daher bestand für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie die Notwendigkeit einer Einleitung oder Eskalation einer antihypertensiven Therapie.

Die Daten zum systolischen Blutdruck nach 48 Monaten legen jedoch nahe, dass die antihypertensive Therapie nicht ausreichend umgesetzt wurde: Nach 48 Monaten liegt der geschätzte Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg in beiden Studienarmen weiterhin bei über 30 %. Auffällig ist jedoch, dass der Zielwert bei mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm als im Kontrollarm erreicht wurde (Unterschied von ca. 8 Prozentpunkten).

Der pU macht in seinem Dossier für die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation weder ausreichend Angaben zu den kardiovaskulären Therapien zu Studienbeginn (siehe Tabelle 13), noch liefert der pU für die Teilpopulation Informationen über die kardiovaskulären Therapien nach Beginn der Studie. Damit kann nicht eingeschätzt werden, ob die antihypertensive Therapie in der Teilpopulation ausreichend umgesetzt wurde. Angaben zu kardiovaskulären Therapien legt der pU lediglich für die gesamte Studienpopulation vor. Die Gesamtpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 ist Gegenstand der Dossierbewertung zu Dapagliflozin [28]. Wie dort beschrieben, zeigt sich in der Gesamtpopulation dass nur für einen geringen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Anpassung der hypertensiven Therapie stattgefunden hat (für detaillierte Angaben siehe Dossierbewertung A19-53 [28]).

Zusammenfassend legt der hohe, geschätzte Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf einen systolischen Schwellenwert von über 140 mmHg aufwiesen, zum einen nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdrucks nicht ausgeschöpft wurden, um eine ausreichende Kontrolle der kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren sicherzustellen. Zum anderen zeigen sich bei der Blutdrucksenkung Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Fazit**

Sowohl für die Blutzuckersenkung als auch für die Blutdruckbehandlung deuten die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 darauf hin, dass die im Studienprotokoll beschriebenen Vorgaben nicht ausreichend umgesetzt wurden. Es deutet sich zudem an, dass die substanzspezifischen Effekte von Dapagliflozin + Metformin entgegen den Vorgaben im Studienprotokoll nicht durch eine intensivere Behandlung in der Vergleichsgruppe kompensiert wurden. Bezogen auf die blutzuckersenkende Therapie wurden überdies Wirkstoffe, die der G-BA für die Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin, Liraglutid), kaum eingesetzt. Insgesamt kann daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden, dass die in der Vergleichsgruppe eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.

Die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn werden ergänzend in Anhang A.3 dargestellt.

### **A.3 – Ergebnisse**

Tabelle 15 zeigt die Matrix der Endpunkte in der Studie DECLARE-TIMI 58. In Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 sind die Ergebnisse der Studie dargestellt. Die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven finden sich im Anhang A.3.1.

Die Darstellung der Nebenwirkungen ist für die Teilpopulation (mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) – im Gegensatz zur Gesamtpopulation (siehe Dossierbewertung A19-53 [28]) – unvollständig. Obwohl unerwünschte Ereignisse auch bei einem Therapieabbruch bis zur letzten Studienvisite erhoben wurden, legt der pU zu SUEs lediglich Auswertungen vor, die bis 30 Tage nach Therapieabbruch nachbeobachtet wurden. Zu nicht schwerwiegenden und spezifischen UEs legt er Auswertungen vor, bei denen Ereignisse bis 7 Tage nach Therapieabbruch berücksichtigt wurden. Eine Ausnahme bilden Malignomen, die innerhalb der Studie als Langzeitfolgen bis zur finalen Studienvisite nachbeobachtet wurden. Weiterhin sind für die Gesamtraten der SUEs Auswertungen notwendig, bei denen vollständig alle Folgekomplikationen (einschließlich renale Ereignisse und Retinopathien) ausgeschlossen werden. Diese präsentiert der pU in seinem Dossier nicht.

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Studie	Endpunkte																					
	Gesamtmortalität	Myokardinfarkt <sup>a</sup>	Ischämischer Schlaganfall <sup>a</sup>	Schlaganfall <sup>a, b</sup>	TIA	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Schwere Herzinsuffizienz (SMQ Herzinsuffizienz)	Nierenerkrankung <sup>c</sup>	Chirurgische oder spontane nicht chirurgische Amputationen	Behandlung der Retinopathie <sup>d</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Hypoglykämien (SUEs)	Blasenkarzinom (UEs) <sup>e</sup>	Brustkrebs (UEs) <sup>e</sup>	Prostatakarzinom (UEs) <sup>e</sup>	Abbruch wegen Harnwegsinfektion (UEs) <sup>e</sup>	Abbruch wegen Genitalinfektion (UEs) <sup>e</sup>	DKAs (UEs) <sup>e, j</sup>	Symptome eines Volumenmangels (UEs) <sup>e</sup>	Weitere spezifische UEs
DECLARE-TIMI 58	ja	ja	ja	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja <sup>g</sup>	ja	ja	nein <sup>h</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i, j</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>
<p>a: tödliche und nicht tödliche Ereignisse</p> <p>b: bestehend aus den Komponenten: ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie</p> <p>c: kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten: bestätigte anhaltende <math>\geq 40\%</math> Reduktion der eGFR zu eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mittels CKD-EPI-Gleichung); Nierenerkrankung im Endstadium (bestehend aus den Komponenten: Dialyse <math>\geq 90</math> Tage, Nierentransplantation und / oder bestätigte anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und / oder Nierentod</p> <p>d: kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten: mindestens 1 Laserbehandlung und / oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und / oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie</p> <p>e: erhoben über eine prädefinierte PT-Sammlung des pU</p> <p>f: keine Angaben für die einzelnen Komponenten vorhanden</p> <p>g: keine Angaben für die einzelnen Komponenten der Nierenerkrankung im Endstadium vorhanden</p> <p>h: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>i: keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; es liegen lediglich Auswertungen zu SUEs vor, die bis 30 Tage nach Therapieabbruch auftraten sowie zu nicht schwerwiegenden und spezifischen UEs, die bis 7 Tage nach Therapieabbruch auftraten.</p> <p>j: Der pU legt Auswertungen zu definitiven, wahrscheinlichen und möglichen DKAs vor. Es liegen keine Daten zur Gesamtheit der DKAs vor.</p> <p>CKD-EPI: Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration; DKA: diabetische Ketoacidose; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																						



Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + Metformin		Placebo + Metformin		Dapagliflozin + Metformin vs. Placebo + Metformin HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	4627	k. A. 244 (5,3)	4691	k. A. 267 (5,7)	0,93 [0,78; 1,11]; 0,410
<b>Morbidität</b>					
Myokardinfarkt <sup>b, c, d</sup>	4627	k. A. 208 (4,5)	4691	k. A. 253 (5,4)	0,83 [0,69; 1,00]; 0,051
tödlich	4627	k. A. 12 (0,3)	4691	k. A. 23 (0,5)	0,53 [0,26; 1,06]; 0,073
nicht tödlich	4627	k. A. 197 (4,3)	4691	k. A. 233 (5,0)	0,86 [0,71; 1,04]; 0,112
ischämischer Schlaganfall <sup>b, c, d</sup>	4627	k. A. 130 (2,8)	4691	k. A. 110 (2,3)	1,20 [0,93; 1,54]; 0,163
tödlich	4627	k. A. 15 (0,3)	4691	k. A. 8 (0,2)	1,90 [0,81; 4,49]; 0,142
nicht tödlich	4627	k. A. 117 (2,5)	4691	k. A. 102 (2,2)	1,16 [0,89; 1,52]; 0,265
Schlaganfall (tödlich oder nicht tödlich) <sup>b, c, e</sup>	4627	k. A. 138 (3,0)	4691	k. A. 129 (2,7)	k. A. <sup>f</sup>
hämorrhagisch		k. A.		k. A.	k. A.
mit unklarer Ätiologie		k. A.		k. A.	k. A.
TIA <sup>b</sup>		k. A.		k. A.	k. A.
Herzinsuffizienz					
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <sup>b</sup>	4627	k. A. 84 (1,8)	4691	k. A. 146 (3,1)	0,58 [0,44; 0,76]; < 0,001
schwere Herzinsuffizienz (SMQ Herzinsuffizienz)	4627	k. A. 179 (3,9)	4691	k. A. 264 (5,6)	0,68 [0,56; 0,82]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + Metformin		Placebo + Metformin		Dapagliflozin + Metformin vs. Placebo + Metformin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Nierenerkrankung <sup>g</sup>	4627	k. A. 69 (1,5)	4691	k. A. 145 (3,1)	0,48 [0,36; 0,63]; < 0,001
Bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR <sup>h, i</sup>	4627	k. A. 68 (1,5)	4691	k. A. 140 (3,0)	0,49 [0,36; 0,65]; < 0,001
Nierenerkrankung im Endstadium <sup>h</sup>	4627	k. A. 1 (< 0,1)	4691	k. A. 6 (0,1)	0,17 [0,02; 1,42]; 0,101
Dialyse ≥ 90 Tage		k. A.		k. A.	k. A.
Nierentransplantation		k. A.		k. A.	k. A.
bestätigte anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>		k. A.		k. A.	k. A.
Tod durch Nierenerkrankung <sup>h</sup>	4627	k. A. 1 (< 0,1)	4691	k. A. 4 (< 0,1)	0,25 [0,03; 2,24]; 0,216
Behandlung der Retinopathie <sup>j, k</sup>	4627	k. A. 67 (1,4)	4691	k. A. 49 (1,0)	k. A. <sup>l</sup>
chirurgische oder spontane nicht chirurgische Amputationen	4627	k. A. 59 (1,3)	4691	k. A. 63 (1,3)	k. A. <sup>m</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkt nicht erhoben				

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) (Fortsetzung)

<p>a: HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko und Hämaturie-Status zu Baseline mit Behandlungsgruppe als Modellterm; p-Wert aus Wald-Test</p> <p>b: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss</p> <p>c: Patientinnen und Patienten, die mehrere Ereignisse hatten, werden nur einmal gezählt</p> <p>d: Der kombinierte Endpunkt MACE zeigt ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse.</p> <p>e: Angabe bezieht sich auf ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie</p> <p>f: RR: 1,08 [0,86; 1,37]; p = 0,533. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung; p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [30])</p> <p>g: kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten: bestätigte anhaltende <math>\geq 40\%</math> Reduktion der eGFR zu eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mittels CKD-EPI-Gleichung); Nierenerkrankung im Endstadium (bestehend aus den Komponenten: Dialyse <math>\geq 90</math> Tage, Nierentransplantation und / oder bestätigte anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und / oder Nierentod</p> <p>h: dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse</p> <p>i: Es treten vergleichbare Ergebnisse wie im Endpunkt Verdopplung des Serum-Kreatininspiegels begleitet durch eGFR <math>\leq 45</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf.</p> <p>j: kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten: mindestens 1 Laserbehandlung und / oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und / oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie</p> <p>k: Innerhalb der Studie erfolgt keine Erhebung des Visus.</p> <p>l: RR: 1,39 [0,96; 2,00]; p = 0,080; Berechnung des pU, p-Wert aus Wald-Test</p> <p>m: RR: 0,95 [0,67; 1,35]; p = 0,773; Berechnung des pU, p-Wert aus Wald-Test</p> <p>CKD-EPI: Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt; Schlaganfall); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen; TIA: transitorische ischämische Attacke</p>
---

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + Metformin		Placebo + Metformin		Dapagliflozin + Metformin vs. Placebo + Metformin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)			keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
SUEs			keine verwertbaren Daten		
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten		
Hypoglykämien (SUEs)			keine verwertbaren Daten		
Blasenkarzinom <sup>c, d</sup>	4622	12 (0,3)	4689	25 (0,5)	0,49 [0,24; 0,97]; 0,040
Brustkrebs <sup>c, d</sup>	4622	17 (0,4)	4689	23 (0,5)	0,75 [0,40; 1,40]; 0,367
Prostatakarzinom <sup>c, d, e</sup>	3048	36 (1,2)	2994	31 (1,0)	1,14 [0,71; 1,84]; 0,589
Harnwegsinfektionen <sup>c</sup> (SUEs)			keine verwertbaren Daten		
Genitalinfektionen <sup>c</sup> (SUEs)			keine verwertbaren Daten		
DKAs <sup>c</sup> (alle, UEs)			keine Auswertungen vorhanden		
definitive DKAs			keine verwertbaren Daten		
wahrscheinliche DKAs			keine verwertbaren Daten		
mögliche DKAs			keine verwertbaren Daten		
Symptome eines Volumenmangels <sup>c</sup> (UEs)			keine verwertbaren Daten		
weitere spezifische UEs			keine verwertbaren Daten		
<p>a: p-Wert aus Wald-Test  b: In der Studie wurden nicht alle UEs vollständig dokumentiert (nur SUEs, Abbrüche wegen UEs und UEs von besonderem Interesse per prädefinierter PT-Sammlung).  c: erhoben über eine prädefinierte PT-Sammlung des pU  d: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss  e: Angaben bezogen auf männliche Patienten</p> <p>DKA: diabetische Ketoacidose; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 18: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA<sub>1c</sub>) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + Metformin			Placebo + Metformin			Dapagliflozin + Metformin vs. Placebo + Metformin MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 48 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 48 MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>Morbidität</b>							
Körpergewicht [kg] (ergänzend dargestellt)	k. A.	93,0 (19,6)	-3,7 (0,1)	k. A.	92,1 (20,0)	-1,6 (0,1)	-2,04 [-2,25; -1,83]; < 0,001
HbA <sub>1c</sub> [%] (ergänzend dargestellt)	k. A.	8,3 (1,2)	-0,4 (0,0)	k. A.	8,3 (1,2)	-0,2 (0,0)	-0,25 [-0,31; -0,20]; < 0,001
<p>a: Der pU macht keine Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten in die Analyse eingingen. Zu Monat 48 wurden von 75 % der Patientinnen und Patienten Daten für den Endpunkt Körpergewicht erhoben, für den Endpunkt HbA<sub>1c</sub> von 73 % der Patientinnen und Patienten.</p> <p>b: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, kardiovaskuläre Risikokategorie, Baseline-Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Der pU macht keine Angabe zur Methode der p-Wert-Berechnung.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dapagliflozin/Metformin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- Herzinsuffizienz:
  - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
  - schwere Herzinsuffizienz (standardisierte Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA [MedDRA] Abfragen [SMQ] Herzinsuffizienz)
- Nierenerkrankung
- Blasenkarzinom

Für die anderen dargestellten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder lagen keine verwertbaren Daten vor.

### A.3.1 – Kaplan-Meier-Kurven

Im Folgenden werden für alle Endpunkte, zu denen Kaplan-Meier-Kurven vorlagen, die entsprechenden Abbildungen dargestellt.

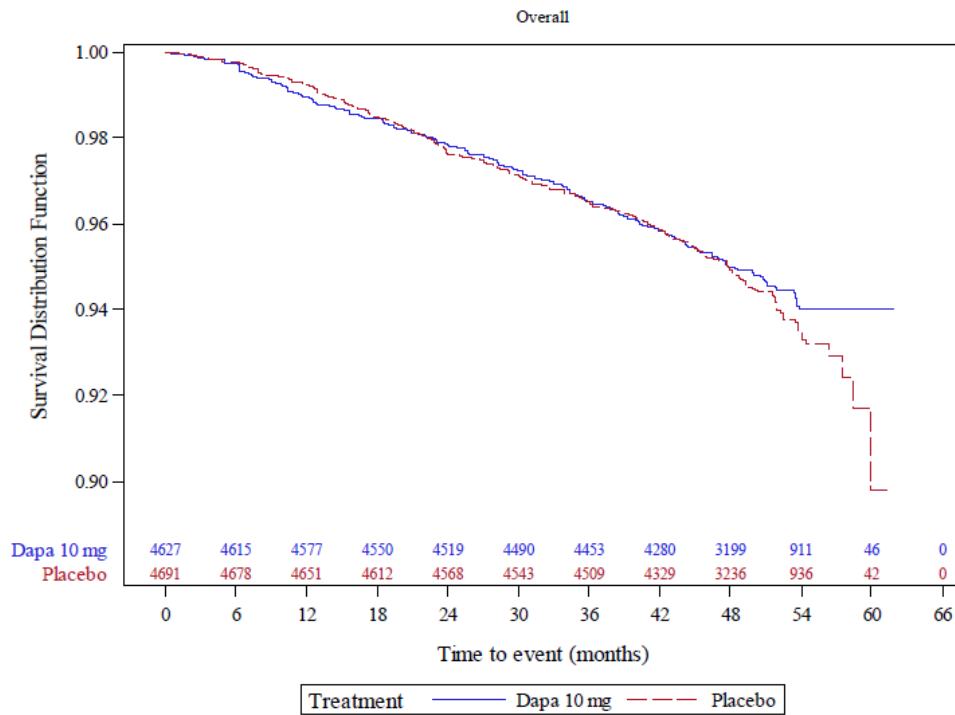


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

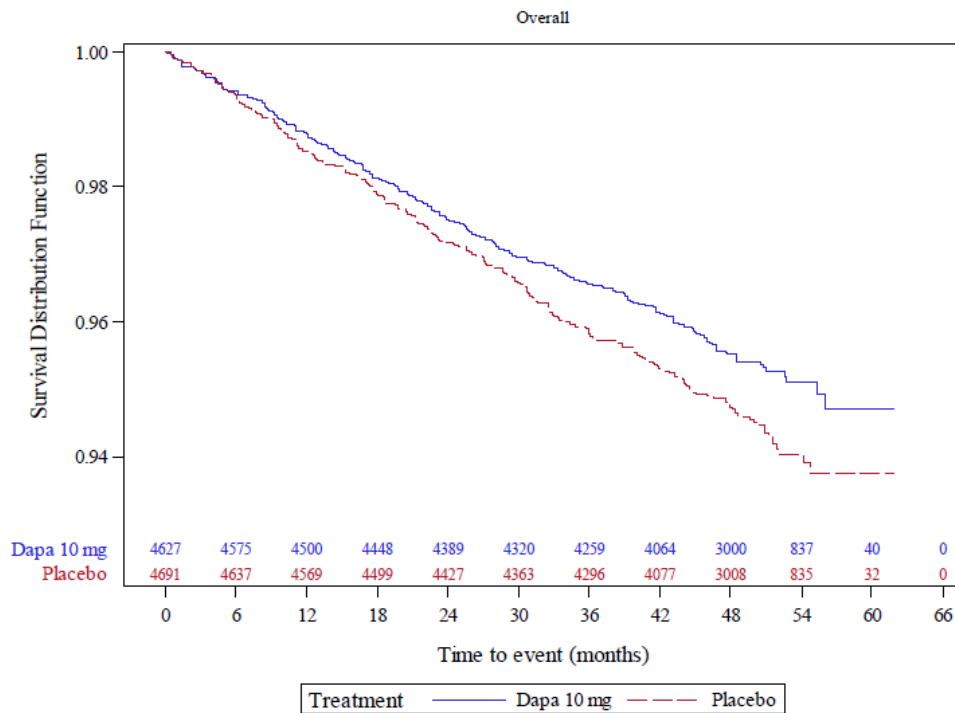


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)

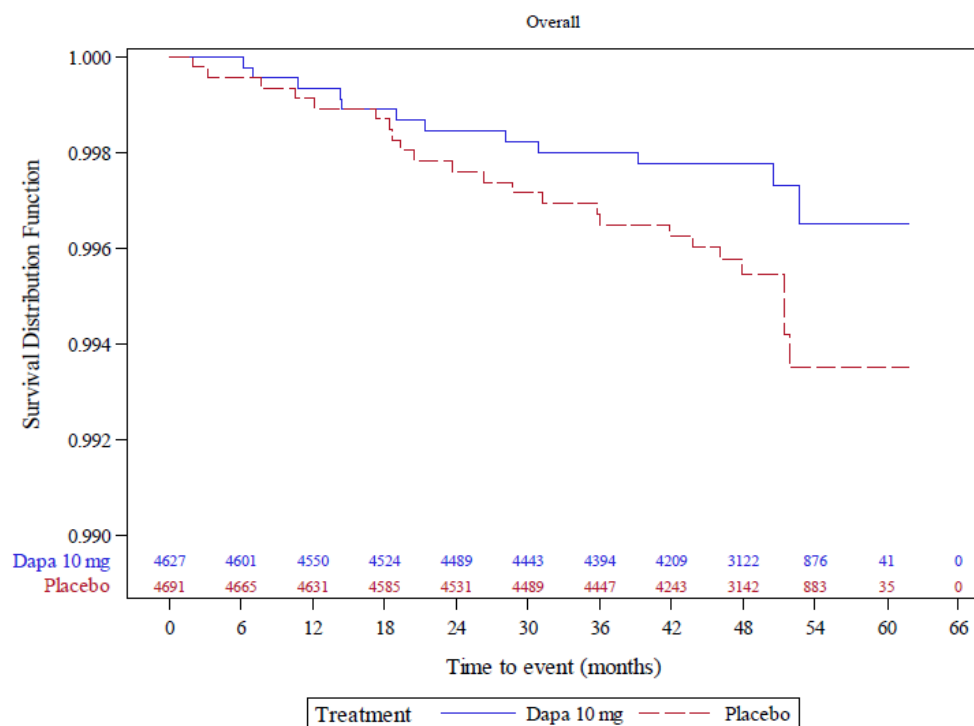


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt

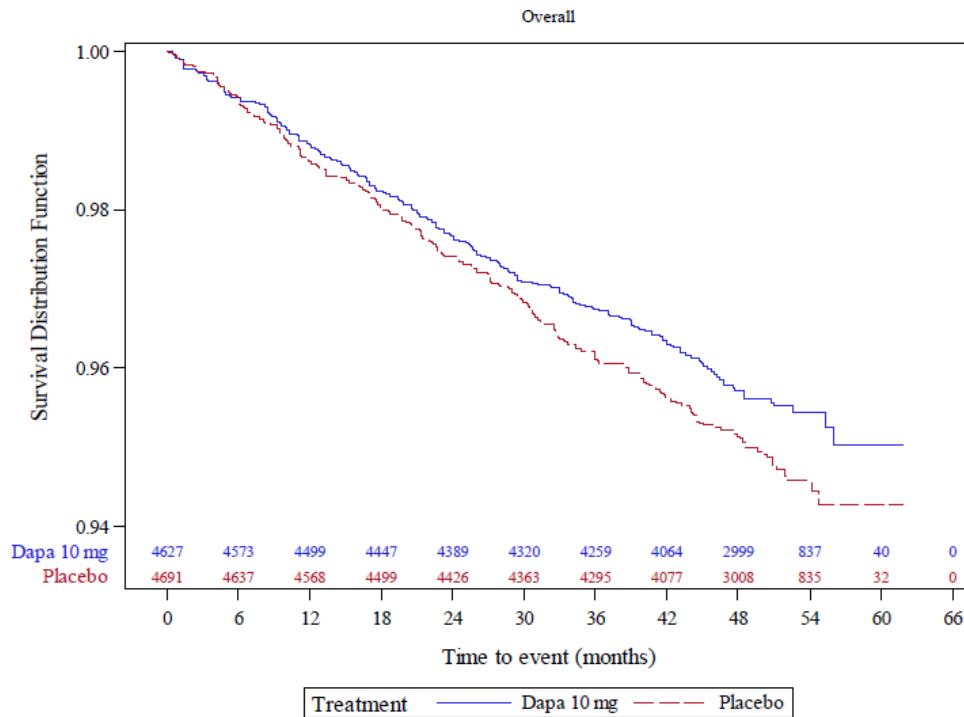


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt

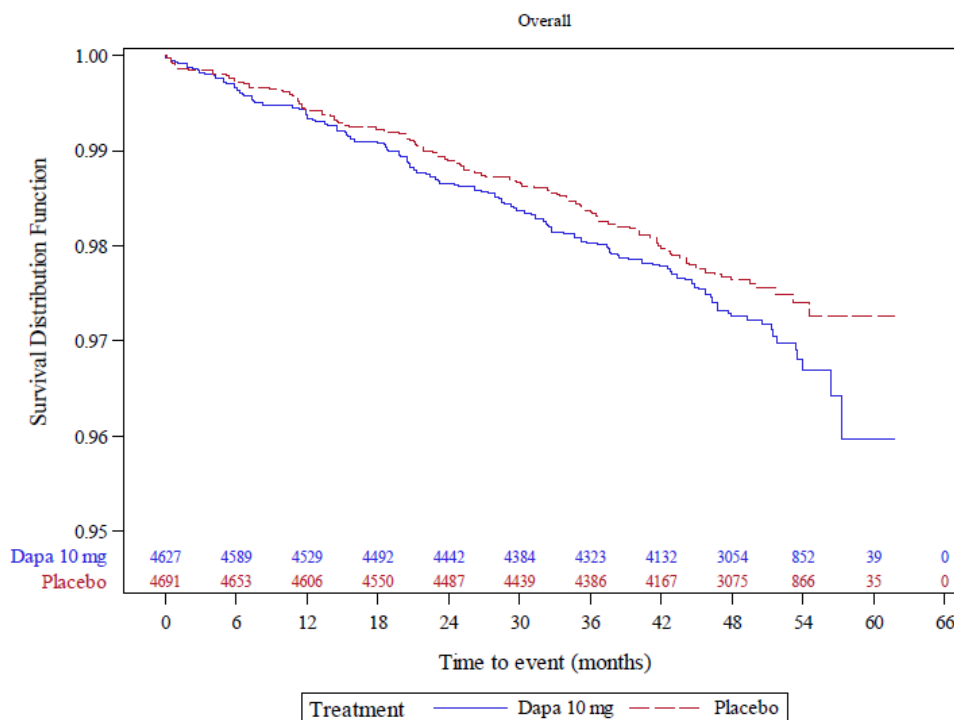


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)



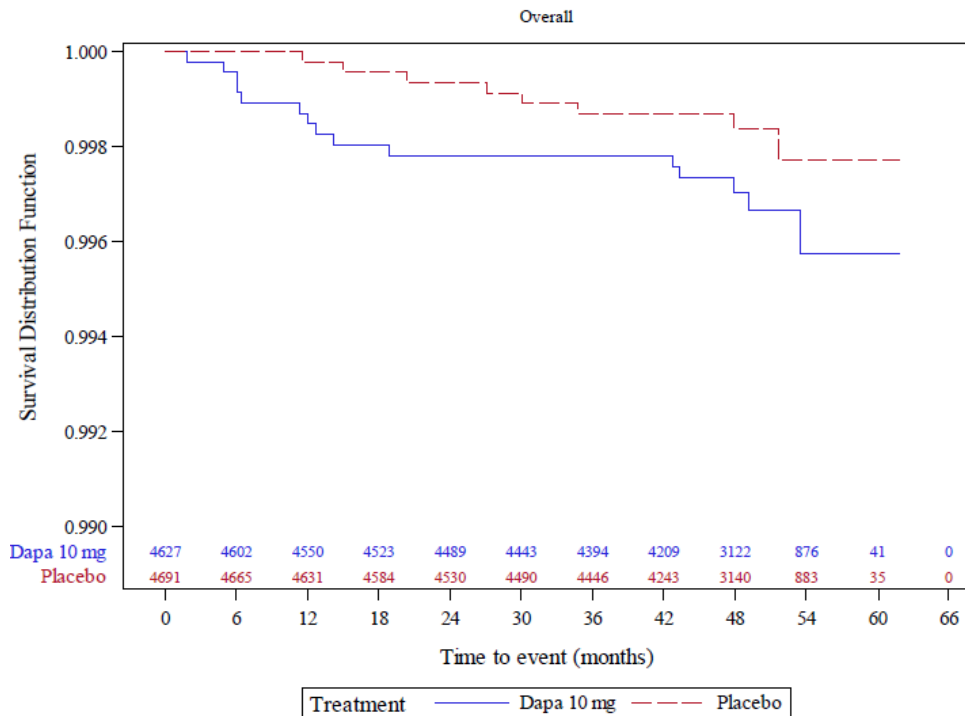


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher ischämischer Schlaganfall

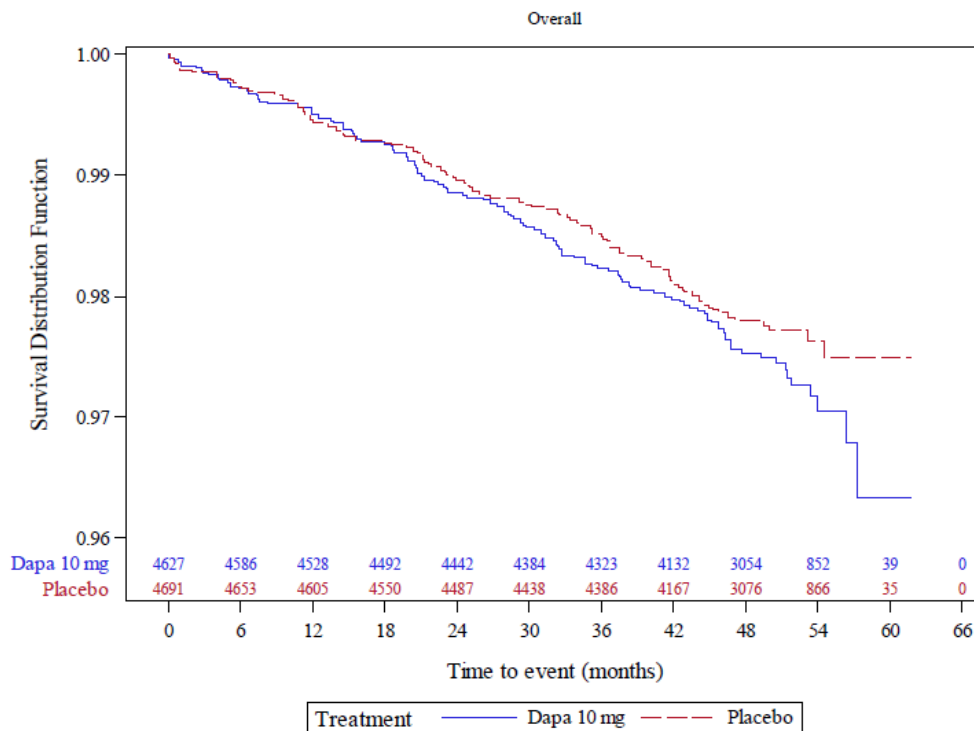


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall

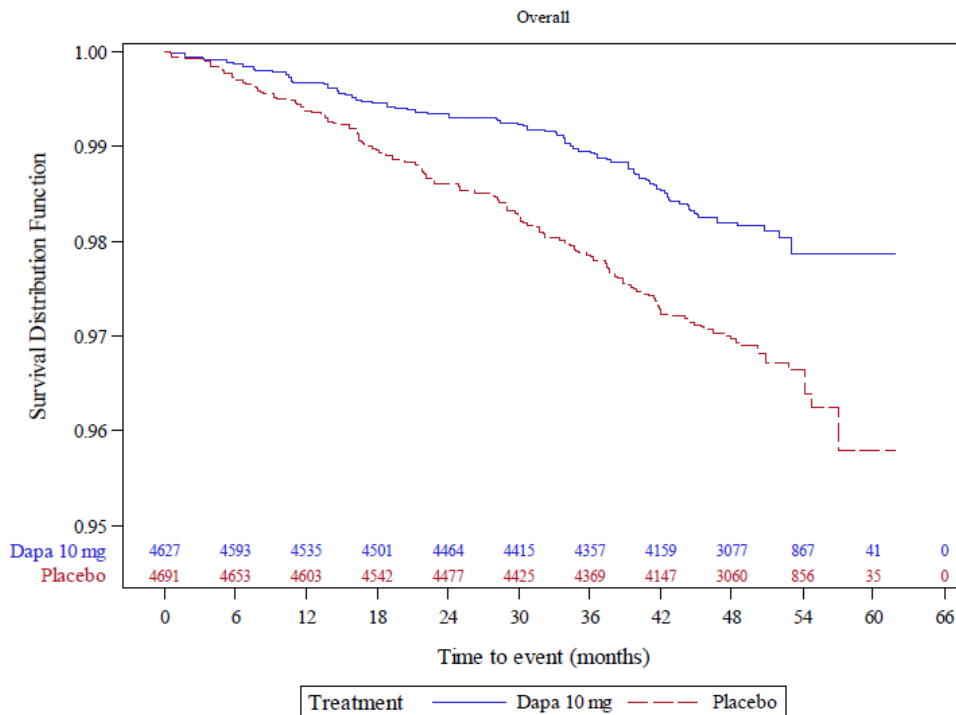


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

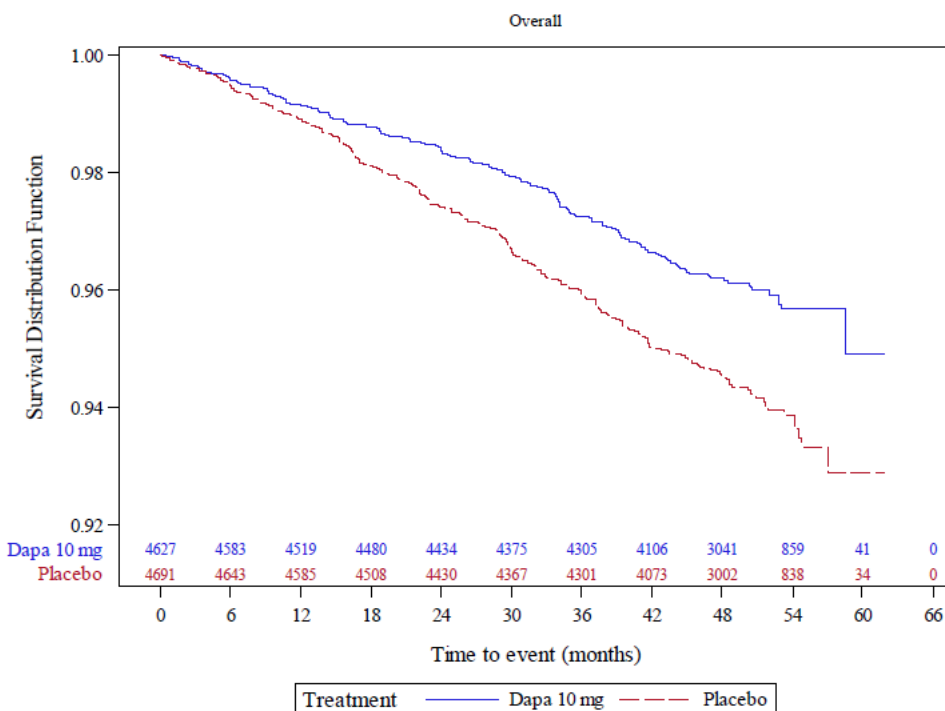


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz (SMQ Herzinsuffizienz)

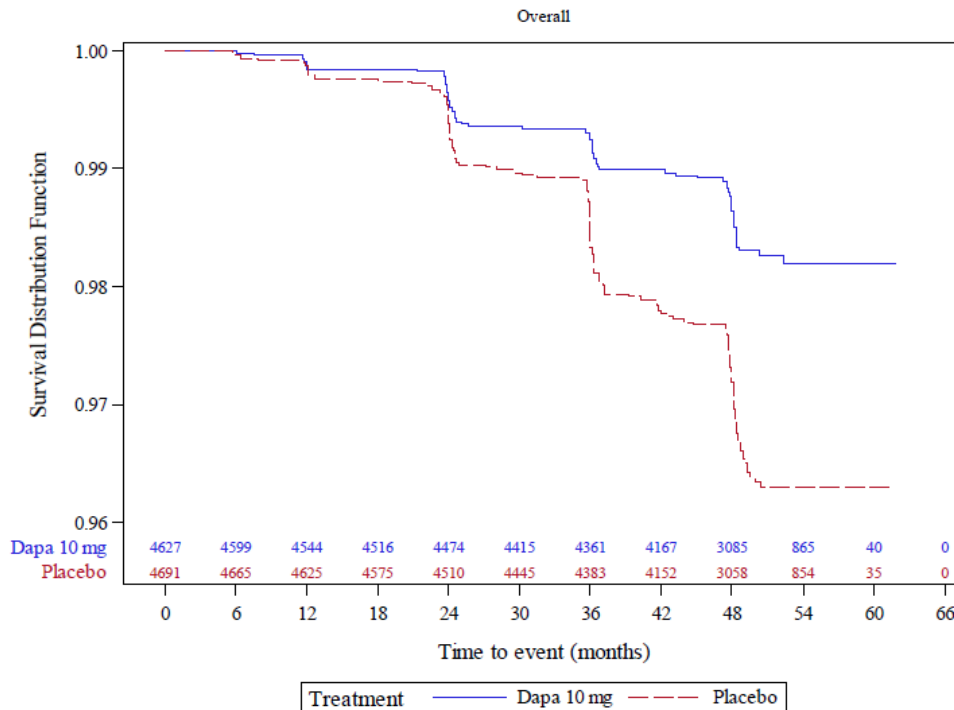


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Nierenerkrankung (bestehend aus den Endpunkten bestätigte anhaltende eGFR-Reduktion um  $\geq 40\%$  auf  $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; Nierenerkrankung im Endstadium und Nierentod)

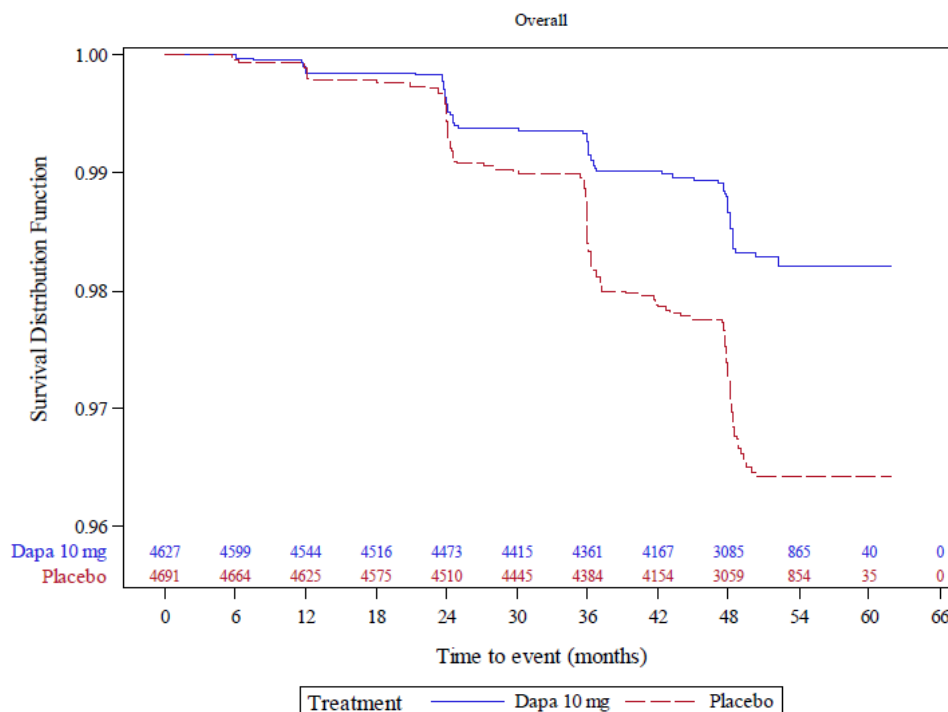


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bestätigte anhaltende eGFR-Reduktion um  $\geq 40\%$  auf  $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$

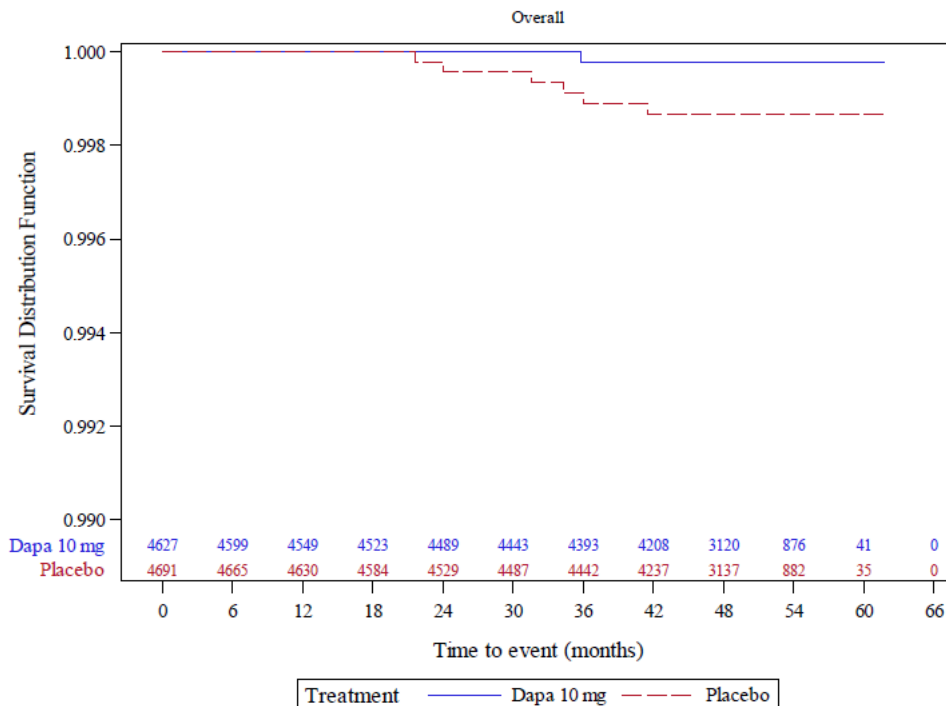


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium (bestehend aus den Komponenten Nierentransplantation, Dialyse  $\geq$  90 Tage, bestätigte anhaltende eGFR  $<$  15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

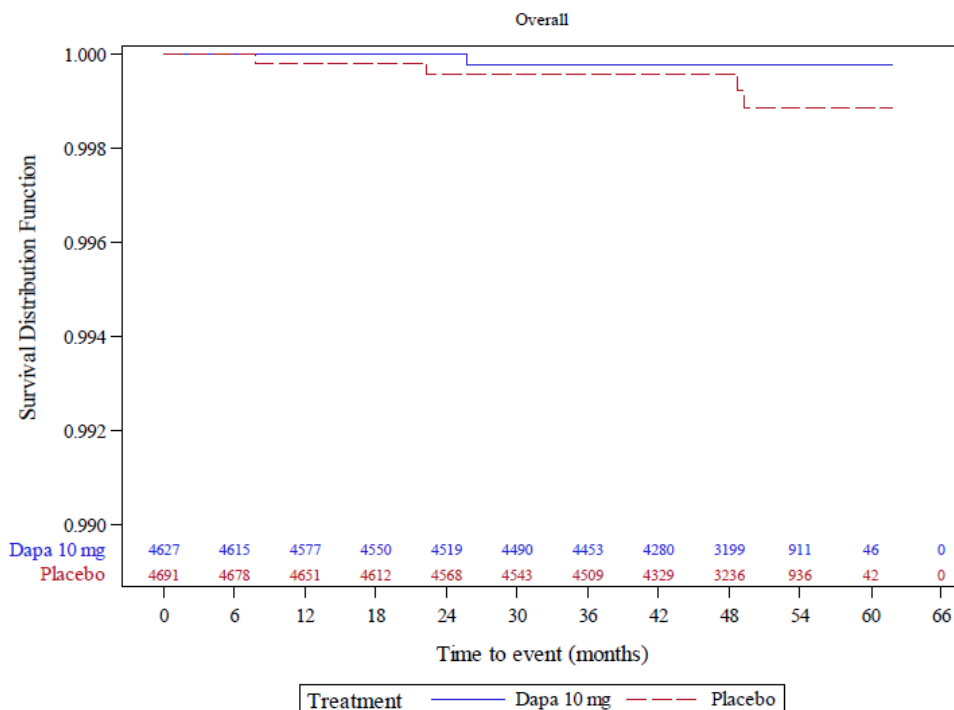


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod durch Nierenerkrankung

## Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Fritsche, Andreas	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?