

IQWiG-Berichte – Nr. 155

**Dapagliflozin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-18
Version: 1.0
Stand: 12.03.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.12.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-18

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Fritsche, Universitätsklinikum Tübingen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Lars Beckmann
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Marloes Kamphuis
- Ulrike Lampert
- Stefan Lhachimi
- Regine Potthast
- Cornelia Rüdiger
- Min Zhou

Schlagwörter: Dapagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Dapagliflozin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

2.7.1.3	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C).....	26
2.7.1.4	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D).....	28
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	29
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.7.2.1.1	Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)	31
2.7.2.1.2	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)	33
2.7.2.1.3	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)	34
2.7.2.1.4	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)	36
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	37
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	38
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	38
2.7.2.3.1.1	Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A).....	39
2.7.2.3.1.2	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B).....	40
2.7.2.3.1.3	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C).....	40
2.7.2.3.1.4	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)	42
2.7.2.3.2	Studienpool	42
2.7.2.3.2.1	Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A).....	42
2.7.2.3.2.2	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B).....	43
2.7.2.3.2.3	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C).....	44
2.7.2.3.2.4	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)	46
2.7.2.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	51
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	51
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	52

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	52
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	55
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	55
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	56
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	56
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	56
3	Kosten der Therapie	57
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	57
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	57
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	57
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	57
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	60
3.2.1	Behandlungsdauer	60
3.2.2	Verbrauch	60
3.2.3	Kosten.....	61
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	61
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	61
3.2.6	Versorgungsanteile	61
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	61
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	63
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	63
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	63
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	65
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	65
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	66

5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	66
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	67
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
6	Literatur	71
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin	5
Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin	11
Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin – Festlegung des G-BA und Angaben des pU.....	23
Tabelle 5: Datengrundlage des pU zur Bewertung des Zusatznutzens in Modul 4D	48
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	59
Tabelle 7: Zusammenfassung – Dapagliflozin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	66
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	68

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schaubild zur Verdeutlichung der vom pU durchgeführten Vergleiche..... 50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DDD	defined daily dose
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
IE	internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orale Antidiabetika
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

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 des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2012 übermittelt.

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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 zur 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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2012 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Dapagliflozin wurde gemäß Zulassung für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit - Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Dapagliflozin ist in der Mono- und in der Add-on-Kombinationstherapie zugelassen.

- **Monotherapie:** wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- **Add-on-Kombinationstherapie:** in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird die Anwendung von Dapagliflozin für die folgenden Patientengruppen nicht empfohlen. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht betrachtet:

- Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) oder
- Patienten, die bei Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin 75 Jahre und älter sind oder
- Patienten, die Schleifendiuretika bekommen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für 4 zugelassene Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin

Kodierung im Dossier des pU	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Dapagliflozin-Monotherapie	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin
C	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen	Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)
D	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapagliflozin + Insulin + 1 bis 2 OAD (Teilpopulation D1^a) ▪ Dapagliflozin + Insulin allein (Teilpopulation D2^a) 	Für beide Teilpopulationen: Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist
a: Benennung im Dossier des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dapagliflozin-Monotherapie

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Metformin-Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt.

Darüber hinaus definiert der pU zusätzlich eine Patientengruppe, bei der aus seiner Sicht Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patienten benennt er DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Eine eindeutige Charakterisierung dieser Patientenpopulation fehlt. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diese Indikation Sulfonylharnstoffe + Metformin ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige

Vergleichstherapie nennt. Der pU weist darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der pU im Weiteren insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Nähere Ausführungen hierzu sind der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin zu entnehmen (Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V). Im zugehörigen Dossier hatte derselbe pU eine gleichlautende Argumentation vorgebracht.

Darüber hinaus definiert der pU zusätzlich eine Patientengruppe, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Der pU charakterisiert diese Patientenpopulation nicht näher. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoffen (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diese Indikation Metformin + Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt.

Darüber hinaus wird auch die Patientenpopulation berücksichtigt, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist. Für diese Population wird die aus den Beratungsunterlagen des G-BA hervorgehende Therapie mit Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen) als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Diese Fragestellung wurde jedoch vom pU im Dossier nicht bearbeitet.

Der pU schränkt stattdessen die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen ein, für die Insulin noch nicht infrage kommt, und benennt die Kombination aus Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor (Dipeptidyl-Petidase-4-Inhibitor) als alternative Vergleichstherapie. Der Einschränkung der Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen, für die Insulin noch nicht infrage kommt, wird nicht gefolgt. Es ist unklar, wie diese Population charakterisiert ist und wodurch sie sich von denjenigen unterscheidet, für die Insulin angezeigt ist. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Insulin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie herangezogen (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist). Der pU gibt zwar primär an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, es finden sich jedoch widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier (z. B. Verwendung von Insulin anstelle von Humaninsulin, Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um weitere orale Antidiabetika).

Ergänzender Kommentar

Die vom pU betrachteten Indikationsgebiete (Kodierungen A bis D) decken nicht das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin ab. So sind neben den vom pU angeführten Indikationsgebieten auch Kombinationen mit weiteren oralen Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga (Glucagon-like-Peptide-1-Analoga) zugelassen. Darüber hinaus schließt die Zulassung auch die Anwendung von Dapagliflozin in der oralen Dreifachkombination nicht aus. Hierfür legt der pU jedoch keine Daten vor und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.

Ergebnisse

Dapagliflozin-Monotherapie

Der pU legt keine direkt vergleichende Studie zur Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor.

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) durch. Als Brückenkompator wählt der pU Placebo bzw. Diät. Der pU schließt auf der Dapagliflozin-Seite die placebokontrollierte Studie MB102013 ein. Gemäß den Einschlusskriterien dieser Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufweist und die Patienten somit nicht zulassungskonform behandelt wurden. Dies gilt analog für die 5 vom pU identifizierten Studien auf der Sulfonylharnstoff-Seite. Die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich sind daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen, und werden nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin) vor. Die einzige vom pU in die Bewertung

eingeschlossene Studie D1690C00004 führt einen Vergleich der Kombination von Metformin und Dapagliflozin gegenüber Metformin und Glipizid durch. Aus den zuvor genannten Gründen ist diese Studie jedoch nicht für einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin) vor.

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffe (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) durch. Als Brückenkomparator wählt der pU Sulfonylharnstoffe + Placebo. Der pU schließt auf der Dapagliflozin-Seite die Studie D1690C00005 ein, die eine Behandlung von Glimepirid + Dapagliflozin mit der Gabe von Glimepirid + Placebo vergleicht. Die 2 vom pU identifizierten Studien auf der Komparatorseite (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) sind für die Fragestellung jedoch nicht relevant. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form). Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Diese Dosis überschreitet deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg/Tag. In der Studie Goldstein 2003 wurde der in Deutschland nicht zugelassene Sulfonylharnstoff Glipizid verwendet. Zudem erfüllte die Studiendauer (18 Wochen) nicht das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Folglich ist auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den vorliegenden Daten nicht realisierbar.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin

Zur Indikation Dapagliflozin in Kombination mit Insulin legt der pU 3 randomisierte placebokontrollierte Studien vor (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019), um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten.

Alle 3 Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. In der placebokontrollierten Studie D1690C00006 wurden Patienten eingeschlossen, die Insulin und bis zu 2 weitere orale Antidiabetika bekamen und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Bei den beiden Studien D1690C00018 und D1690C00019 handelt es sich um placebokontrollierte Studien mit Patienten, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Patienten beider Behandlungs-Arme waren in allen 3 Studien angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) unverändert fortzuführen, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde knapp

1 Jahr nach Einschluss des ersten Patienten mittels Amendment zum Studienprotokoll ein Regimewechsel ermöglicht, allerdings nur für die 2. Studienhälfte (ab Woche 25) und lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien und gleichzeitig hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten. Eine Erhöhung der Insulindosis war lediglich als Notfallmedikation bei sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten und eine Verringerung bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko möglich. Üblicherweise würde jedoch bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse.

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in den jeweiligen Vergleichsgruppen – sind die genannten 3 Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist) zu treffen.

Hinzu kommt, dass der pU aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchssarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen sind bereits aus methodischer Sicht für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den 4 vom pU untersuchten Indikationen wie folgt bewertet:

Dapagliflozin-Monotherapie

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Dapagliflozin-Monotherapie im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (mit bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Dapagliflozin wurde gemäß Zulassung [3] für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Dapagliflozin ist in der Mono- und in der Add-on-Kombinationstherapie zugelassen.

- **Monotherapie:** wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- **Add-on-Kombinationstherapie:** in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird die Anwendung von Dapagliflozin für die folgenden Patientengruppen nicht empfohlen. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht betrachtet:

- Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) oder
- Patienten, die bei Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin 75 Jahre und älter sind oder
- Patienten, die Schleifendiuretika bekommen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für 4 zugelassene Teilindikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin

Kodierung im Dossier des pU	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Dapagliflozin-Monotherapie	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin
C	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen	Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)
D	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapagliflozin + Insulin + 1 bis 2 OAD (Teilpopulation D1^a) ▪ Dapagliflozin + Insulin allein (Teilpopulation D2^a) 	Für beide Teilpopulationen: Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist
a: Benennung im Dossier des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Fachinformation [3] für Patienten durchgeführt, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Metformin-Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert. Aus Sicht des pU bestehen keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Dapagliflozin zwischen Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit haben, und Patienten, für die Metformin indiziert ist. Entsprechende Nachweise zur Übertragbarkeit der Ergebnisse legt er jedoch nicht vor. Der Argumentation des pU wird in der Nutzenbewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.1.1).

Darüber hinaus definiert der pU zusätzlich eine Patientengruppe, bei der aus seiner Sicht Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patienten benennt er DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Eine Charakterisierung dieser Patientenpopulation fehlt. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.1.1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt (siehe Abschnitt 2.7.1.1).

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin gemäß Fachinformation [3] für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in dieser Indikation zusätzlich eine Patientengruppe definiert, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Der pU charakterisiert diese Patientenpopulation nicht näher. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.1.2).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diese Indikation Sulfonylharnstoffe + Metformin ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt. Der pU weist darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als

zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der pU im Weiteren insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Nähere Ausführungen hierzu sind der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin zu entnehmen [4]. Im zugehörigen Dossier hatte derselbe pU eine gleichlautende Argumentation vorgebracht.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gemäß Fachinformation [3] für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoffen (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Darüber hinaus wird auch die Patientenpopulation berücksichtigt, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist. Dies ist dadurch begründet, dass Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie vorrangig als Therapeutika der zweiten Wahl infrage kommen [5,6], wenn eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin vorliegt. Im Falle einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen ist daher davon auszugehen, dass diese häufig wegen einer Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten kommt Metformin als Kombinationspartner nicht in Betracht.

Der pU schränkt stattdessen die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen ein, für die Insulin noch nicht infrage kommt, und benennt die Kombination aus Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie. Der Einschränkung der Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen, für die Insulin noch nicht infrage kommt, wird nicht gefolgt. Es ist unklar, wie diese Population charakterisiert ist und wodurch sie sich von denjenigen unterscheidet, für die Insulin angezeigt ist. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.1.3).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegte Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diese Indikation Metformin + Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt. Für die in der Nutzenbewertung zudem betrachtete Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit wird die aus den Beratungsunterlagen des G-BA hervorgehende Therapie mit Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen) als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Diese Fragestellung wurde jedoch vom pU im Dossier nicht bearbeitet.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gemäß Fachinformation [3] für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Insulin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Darüber hinaus wird auch die Patientenpopulation berücksichtigt, für die Metformin nicht geeignet ist. Es werden insbesondere die folgenden 2 Behandlungssituationen berücksichtigt:

- Kombination von Dapagliflozin mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika
- Kombination von Dapagliflozin mit Insulin allein

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie herangezogen (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist). Der pU gibt zwar primär an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, es finden sich jedoch widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier (z. B. Verwendung von Insulin anstelle von Humaninsulin, Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um weitere orale Antidiabetika).

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Dapagliflozin in den 4 vom pU untersuchten Indikationen jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist für die:

- Dapagliflozin-Monotherapie: Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin: Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin,
- Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen: Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (ohne oder mit bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika): Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien. Es werden nur Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

Ergänzender Kommentar

Die vom pU betrachteten Indikationsgebiete (Kodierungen A bis D) decken nicht das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin ab. So sind neben den vom pU angeführten Indikationsgebieten auch Kombinationen mit weiteren oralen Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga zugelassen. Darüber hinaus schließt die Zulassung

auch die Anwendung von Dapagliflozin in der oralen Dreifachkombination nicht aus. Hierfür legt der pU jedoch keine Daten vor und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in den Modulen 3A-D, jeweils in Abschnitt 3.1, sowie in dem Modul 4A-D, jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde jeweils anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin (bis zum 29.10.2012 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 29.10.2012)
- Bibliografische Literaturrecherche und Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (letzte Suche 22.10.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 26.10.2012 in Studienregistern)

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin in Kombination mit Metformin (bis zum 29.10.2012 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 29.10.2012)

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (bis zum 29.10.2012 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 29.10.2012)
- Bibliografische Literaturrecherche und Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (letzte Suche 23.10.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 24.10.2012 in Studienregistern)

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (bis zum 29.10.2012 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 29.10.2012)

Zusammenfassung

Aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung wurde für keines der 4 vom pU betrachteten Indikationsgebiete (Kodierungen A bis D) eine relevante Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in den Modulen 4A-D, jeweils in den Abschnitten 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

2.3.1.1 Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Dapagliflozin-Monotherapie im Vergleich zur genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkte Vergleiche

Der pU legt keine direkt vergleichende Studie zur Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor. Allerdings legt der pU 2 placebokontrollierte Studien (MB102013 und MB102032) vor. Diese sind nicht geeignet, um den Zusatznutzen einer Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten, und werden daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der aus diesen beiden Studien ebenfalls keine Aussagen zum Zusatznutzen (auf Basis eines direkten Vergleichs) ableitet.

Indirekte Vergleiche

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) durch. Als Brückenkomparator wählt der pU Placebo bzw. Diät. Der pU schließt auf der Dapagliflozin-Seite die placebokontrollierte Studie MB102013 ein. Gemäß den Einschlusskriterien dieser Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufweist und die Patienten somit nicht zulassungskonform behandelt wurden. Dies gilt analog für die 5 vom pU identifizierten Studien auf der Sulfonylharnstoff-Seite. Die Ergebnisse der Studien sind nicht ohne Weiteres auf zulassungskonform behandelte Patienten (mit Metformin-Unverträglichkeit) übertragbar. Einen Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse führt der pU im Modul 4A des Dossiers nicht durch. Die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich sind daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen, und werden daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.3.1.2 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zur genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkte Vergleiche

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin) vor. Die einzige vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie D1690C00004 führt einen Vergleich der Kombination von Metformin und Dapagliflozin gegenüber Metformin und Glipizid durch. Glipizid ist jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Als zentrales Argument für den Einschluss dieser Studie nennt der pU die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Die Studie D1690C00004 ist daher nicht für einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.2 sowie Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin [4]).

2.3.1.3 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zur genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkte Vergleiche

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor. Der pU legt jedoch die placebokontrollierte Studie D1690C00005 vor, die eine Behandlung Glimepirid + Dapagliflozin mit derjenigen von Glimepirid + Placebo vergleicht. Diese Studie ist nicht geeignet, um den Zusatznutzen einer Dapagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten, und wird daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der aus dieser Studie ebenfalls keine Aussagen zum Zusatznutzen (auf Basis eines direkten Vergleichs) ableitet.

Indirekte Vergleiche

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe

Glibenclamid und Glimepirid) durch. Als Brückenkompator wählt der pU Sulfonylharnstoffe + Placebo. Der pU schließt auf der Dapagliflozin-Seite die Studie D1690C00005 ein, die eine Behandlung von Glimepirid + Dapagliflozin mit der Gabe von Glimepirid + Placebo vergleicht. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien und ist somit prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkompator Sulfonylharnstoff + Placebo geeignet. Allerdings sind die 2 vom pU identifizierten Studien auf der Komparatorseite (DeFronzo 1995 [7] und Goldstein 2003 [8]) für die Fragestellung nicht relevant. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form). Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Diese Dosis überschreitet deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg/Tag [9]. In der Studie Goldstein 2003 wurde der in Deutschland nicht zugelassene Sulfonylharnstoff Glipizid verwendet. Zudem erfüllte die Studiendauer (18 Wochen) nicht das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Folglich ist auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den vorliegenden Daten nicht realisierbar.

2.3.1.4 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin im Vergleich zur genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Zur Indikation Dapagliflozin in Kombination mit Insulin legt der pU 3 randomisierte placebokontrollierte Studien vor (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019), um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten.

Alle 3 Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. In der placebokontrollierten Studie D1690C00006 wurden Patienten eingeschlossen, die Insulin und bis zu 2 weitere orale Antidiabetika bekamen und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Bei den beiden Studien D1690C00018 und D1690C00019 handelt es sich um placebokontrollierte Studien mit Patienten, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Patienten beider Behandlungs-Arme waren in allen 3 Studien angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) unverändert fortzuführen, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde knapp 1 Jahr nach Einschluss des ersten Patienten mittels Amendment zum Studienprotokoll ein Regimewechsel ermöglicht, allerdings nur für die 2. Studienhälfte (ab Woche 25) und lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien und gleichzeitig hohen Nüchtern-

Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten. Eine Erhöhung der Insulindosis war lediglich als Notfallmedikation bei sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten und eine Verringerung bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko möglich. Üblicherweise würde jedoch bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse.

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in den jeweiligen Vergleichsgruppen – sind die genannten 3 Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist) zu treffen.

Hinzu kommt, dass der pU aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchsarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen sind bereits aus methodischer Sicht für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet. Weitere Ausführungen hierzu sind Abschnitt 2.7.2.3.2.4 zu entnehmen.

2.3.1.5 Zusammenfassung

Für keine der vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) liegt im Dossier eine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für alle Indikationen Studien für einen direkten und / oder indirekten Vergleich eingeschlossen hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in den Modulen 4A-D, jeweils in den Abschnitten 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für keine der vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) liegen relevante Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 4 vom pU betrachteten Indikationen nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Nachfolgend wird für die 4 vom pU betrachteten Indikationen die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dargestellt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin ableitet. Darüber beansprucht der pU für Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitoren.

2.5.2 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Kombination von Dapagliflozin und Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Zudem leitet er für die von ihm definierte Patientenpopulation, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und bei denen eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin + DPP-4-Inhibitoren) ab.

2.5.3 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid). Für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin ableitet. Darüber hinaus stellt der pU für Patienten, für die Metformin nicht geeignet ist und bei denen die Anwendung von Insulin

noch nicht angezeigt ist, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren) fest.

2.5.4 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der gegenüber einer Therapie mit Metformin + Insulin einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ableitet, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und 1 oder 2 oralen Antidiabetika behandelt werden. Für Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin allein behandelt werden, leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A-D, jeweils in Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien für die 4 vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in den Modulen 3A-D jeweils in Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Bestehender Zulassungsstatus von Dapagliflozin

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert [3].

Dapagliflozin ist in der Mono- und in der Add-on-Kombinationstherapie zugelassen.

- **Monotherapie:** wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für 4 zugelassene Teilindikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die zugelassenen Indikationsgebiete sowie die vom pU genannten Vergleichstherapien sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin – Festlegung des G-BA und Angaben des pU

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapien des pU	
		Primär	Alternative ^d
Dapagliflozin-Monotherapie (A ^a)	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)	Sulfonylharnstoffe ^b	DPP-4-Inhibitoren
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (B ^a)	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin	Sulfonylharnstoffe ^b + Metformin	DPP-4-Inhibitoren + Metformin
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (C ^a)	Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)	Metformin + Sulfonylharnstoffe ^b	DPP-4-Inhibitoren + Sulfonylharnstoffe
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (D ^a) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapagliflozin + Insulin + 1 bis 2 OAD (Teilpopulation D1^c) ▪ Dapagliflozin + Insulin allein (Teilpopulation D2^c) 	Für beide Teilpopulationen: Metformin + Humaninsulin Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	Für beide Teilpopulationen: Metformin + (Human)Insulin ^e	Für beide Teilpopulationen: Insulin + Sulfonylharnstoffe bzw. Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren ^f

a: Kodierung im Dossier des pU
b: keine Einschränkung auf die vom G-BA vorgegebenen Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid.
c: Benennung im Dossier des pU
d: für Patienten, bei denen laut pU die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden kann oder für die diese Behandlung nicht geeignet ist
e: Inkonsistente Angaben im Dossier (der pU nennt teilweise Humaninsulin und teilweise Insulin – ohne Einschränkung auf das vom G-BA genannte Humaninsulin). Auch den Hinweis des G-BA (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) lässt der pU unberücksichtigt
f: Zur alternativen Vergleichstherapie finden sich widersprüchliche Angaben im Dossier des pU
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ergänzender Kommentar

Die vom pU betrachteten Indikationsgebiete (Kodierungen A bis D) decken nicht das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin ab. So sind neben den vom pU angeführten Indikationsgebieten auch Kombinationen mit weiteren oralen Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga zugelassen. Darüber hinaus schließt die Zulassung auch die Anwendung von Dapagliflozin in der oralen Dreifachkombination nicht aus. Hierfür legt der pU jedoch keine Daten vor und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.

2.7.1.1 Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind inkonsistent. So nennt der pU für die Monotherapie mit Dapagliflozin zunächst Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid (Modul 3A, Abschnitt 3.1.1). In seinen weiteren Ausführungen stellt der pU dar, dem G-BA dahin gehend zuzustimmen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie „primär Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)“ sei (Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Angaben zur alternativen Vergleichstherapie

Aus Sicht des pU gibt es Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation nennt der pU DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die fehlende Eignung für Sulfonylharnstoffe sieht der pU hauptsächlich durch das häufigere Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen begründet.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid [9] werden zwar Hypoglykämien und Gewichtszunahme als mögliche Nebenwirkungen genannt. Das Auftreten solcher Ereignisse führt jedoch nicht dazu, dass das Arzneimittel nicht angewendet werden kann. Es ergeben sich daraus auch keine Kontraindikationen für klar abgrenzbare Patientenpopulationen, für die eine Sulfonylharnstofftherapie nicht mehr infrage kommt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie dient zudem nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein. Im vorliegenden Fall wird die Gruppe der Patienten, die für eine Sulfonylharnstofftherapie nicht infrage kommen (und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist), nicht als klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass der pU in den Modulen 3A und 4A selbst keine Daten für dieses Patientenkollektiv (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorlegt. Für den Vergleich von Dapagliflozin gegenüber der von ihm genannten alternativen Vergleichstherapie betrachtet der pU vielmehr das komplette Patientenkollektiv in dieser Indikation. Die vom pU präsentierten Daten sind daher – unabhängig von der Frage, ob ein alternative Vergleichstherapie sinnvoll ist – nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die vom pU genannte Patientenpopulation zu treffen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Monotherapie wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) herangezogen (vgl. Abschnitt 2.2).
- Die vom pU genannte alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Monotherapie nicht berücksichtigt.

2.7.1.2 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU nennt Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Indikation, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Er weist jedoch darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis der Zulassungsstudie D1690C00004 abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet.

Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der pU insbesondere mit der Gleichwertigkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Die Argumentation des pU zur Gleichwertigkeit findet sich inhaltlich identisch im Dossier zur fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin [10], das von dem gleichen pU (Bristol-Myers Squibb & Co. KGaA und AstraZeneca) erstellt wurde. Für weitere Ausführungen – sowohl zur Argumentation des pU als auch zur Bewertung dieser Argumentation – wird daher auf die Nutzenbewertung zur fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin verwiesen [4].

Angabe zur alternativen Vergleichstherapie

Aus Sicht des pU gibt es eine Patientenpopulation, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Sulfonylharnstoffe) nicht geeignet ist (speziell die Komponente Sulfonylharnstoffe) und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation nennt der pU die Kombination von Metformin mit DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die fehlende Eignung für Sulfonylharnstoffe sieht der pU hauptsächlich aufgrund eines möglichen Auftretens von Hypoglykämien und benennt hierzu mehrere Risikofaktoren, z. B. höheres Lebensalter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid gibt es für die vom pU aufgeführten Patientengruppen keine Gegenanzeigen [9]. Für ältere

Patienten wird darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind. Der pU schließt auch ältere Patienten nicht aus der Studie zum Direktvergleich mit Glipizid aus (Studie D1690C00004). Patienten mit kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Vorerkrankungen werden zwar aus der Studie ausgeschlossen, dies gilt jedoch auch für verschiedene placebokontrollierte Studien zu Dapagliflozin, die der pU im Rahmen der indirekten Vergleiche anführt (z. B. Studien MB102014 und D1690C00012) und in denen Sulfonylharnstoffe gar nicht eingesetzt wurden.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass der pU in den Modulen 3A und 4A selbst keine Daten für dieses Patientenkollektiv (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorlegt. Für den Vergleich von Dapagliflozin gegenüber der von ihm genannten alternativen Vergleichstherapie betrachtet der pU vielmehr das komplette Patientenkollektiv in dieser Indikation. Die vom pU präsentierten Daten sind daher – unabhängig von der Frage, ob eine alternative Vergleichstherapie sinnvoll ist – nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die vom pU genannte Patientenpopulation zu treffen.

Zusammenfassung

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Glipizid ist nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Auch ein Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid wurde vom pU nicht erbracht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) herangezogen (vgl. Abschnitt 2.2).
- Die vom pU genannte alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin nicht berücksichtigt.

2.7.1.3 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU nennt für diese Indikation Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid.

Angaben zur alternativen Vergleichstherapie

Aus Sicht des pU gibt es eine Patientenpopulation, bei der die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (speziell die Komponente Metformin) nicht angewendet werden kann oder für die diese Behandlung nicht geeignet ist und bei der eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation benennt der pU Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die eingeschränkte

Anwendung von Metformin bezieht der pU hauptsächlich auf die in der Fachinformation von Metformin beschriebenen gastrointestinalen Symptome sowie weitere Kontraindikationen beispielsweise im Bereich der Niereninsuffizienz.

In seiner Argumentation weist der pU mit Bezug auf verschiedene Leitlinien [5,6] darauf hin, dass Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie als Therapeutika der zweiten Wahl empfohlen werden, nachdem eine Metformin-Unverträglichkeit aufgetreten ist oder wenn eine Kontraindikation gegenüber Metformin vorliegt. Der pU geht daher davon aus, dass Patienten nicht mit einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie behandelt würden, wenn sie für Metformin geeignet wären. Der pU schränkt die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit zudem auf diejenigen ein, für die Insulin noch nicht infrage kommt. Für diese Population stellt aus Sicht des pU die Kombination aus Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor die adäquate orale Vergleichstherapie dar.

Die Argumentation des pU ist im Ansatz nachvollziehbar. So ist es sinnvoll, die Patientengruppe mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation als separate Teilpopulation in diesem Indikationsgebiet zu betrachten. Aus Verordnungsdaten im Dossier des pU (Modul 3A, S. 44) geht hervor, dass ca. 83 % der Patienten in der Monotherapie Metformin erhalten. Daraus lässt sich ableiten, dass ein Großteil der Patienten leitlinienkonform in der Erstlinientherapie mit Metformin behandelt wird und Sulfonylharnstoffe eher nachrangig verordnet werden. Der Einschränkung der Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen, für die Insulin noch nicht infrage kommt, kann jedoch nicht gefolgt werden. Es ist unklar, wie diese Population charakterisiert ist und wodurch sie sich von denjenigen unterscheiden, für die Insulin angezeigt ist. Diesbezügliche Angaben fehlen in den Modulen 3C und 4C. In verschiedenen Fachinformationen von (Human-)Insulinen wird zwar beschrieben, dass bei den Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insulin auftreten können, es werden jedoch keine weiteren Kontraindikationen genannt [11,12], die zu einem Ausschluss bestimmter Patientengruppen führen würden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass nur in individuellen Einzelfällen für Patienten die Behandlungssituation auftritt, dass – neben einer Metformin-Unverträglichkeit – die Gabe von Insulin noch nicht infrage kommt. Zudem ist der pU insofern nicht konsequent, als er auch diejenigen Patienten mit einem separaten Vergleich adressieren müsste, für die eine Anwendung von Insulin infrage kommt.

Für die Patienten, bei denen Metformin wegen Unverträglichkeit nicht infrage kommt, kann auch der Wahl der DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie nicht gefolgt werden. Der pU legt keine systematische Suche nach Evidenz vor, um den Nutzen der genannten alternativen Vergleichstherapie in der Indikation nachzuweisen. Aus der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch geht hervor, dass für den Fall einer Nichteignung von Metformin Humaninsulin als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist: „Metformin kann gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet [von Dapagliflozin] in der Indikation eingesetzt werden und ist daher in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption“ [13]. In seiner Argumentation beruft sich der pU auch auf den

Therapiehinweis des G-BA zu Sitagliptin [14], in dem Sitagliptin als Alternative für Patienten beschrieben sei, bei denen Metformin und Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Die Gabe von Sitagliptin wird dort jedoch explizit auf die Fälle beschränkt, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen [14]. Aus aktuellen Leitlinien geht zudem explizit hervor [15], dass DPP-4-Inhibitoren zu den antidiabetischen Therapieoptionen ohne Nutznachweis in klinischen Endpunktstudien zu zählen sind. Humaninsulin wird hingegen als alternative Option bei Metformin-Unverträglichkeit mit Nutznachweis genannt.

Darüber hinaus legt der pU in den Modulen 3C und 4C selbst keine Daten für dieses Patientenkollektiv (Patienten, für die Metformin nicht infrage kommt und bei denen eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist) vor. Für den Vergleich von Dapagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen mit der von ihm genannten alternativen Vergleichstherapie betrachtet der pU vielmehr das komplette Patientenkollektiv in dieser Indikation. Die vom pU präsentierten Daten sind daher – unabhängig von der Frage, ob eine alternative Vergleichstherapie sinnvoll ist – nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die vom pU genannte Patientenpopulation zu treffen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin) herangezogen (vgl. Abschnitt 2.2).
- Die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit wird als relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die aus den Beratungsunterlagen des G-BA hervorgehende Therapie mit Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen) angesehen.

2.7.1.4 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU erläutert, gemäß den Empfehlungen aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [13] die folgenden 2 Fragestellungen zu unterscheiden:

- D1: Kombination mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika,
- D2: Kombination mit Insulin allein.

Für beide Fragestellungen gibt der pU an, sich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin) anzuschließen. Den Hinweis des G-BA, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin allein zu verwenden sei, wenn Metformin

nicht ausreichend wirksam oder verträglich ist, lässt der pU allerdings unberücksichtigt. Darüber hinaus liegen in den Modulen 3D und 4D weitere Inkonsistenzen vor. So schränkt der pU die oralen Antidiabetika nicht auf Metformin ein, sondern erlaubt in seinen weiteren Ausführungen auch weitere orale Antidiabetika als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem nennt der pU an einigen Stellen nicht Humaninsulin, sondern Insulin ohne weitere Konkretisierung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, worunter beispielsweise auch Insulinanaloga zu fassen sind. Eine Begründung für die Abweichungen fehlt jeweils.

Angaben zur alternativen Vergleichstherapie

Der pU benennt in Abschnitt 3.1.1 (Modul 3D) als alternative Vergleichstherapie Insulin + DPP-4-Inhibitoren für die Patientenpopulation, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie (speziell die Komponente Metformin) nicht angewendet werden kann oder nicht geeignet ist. Obwohl der pU angibt, diese Alternative näher zu begründen, finden sich dazu keine weiteren Angaben. Vielmehr führt der pU im Folgeabschnitt 3.1.2 des Moduls 3D als weitere alternative Vergleichstherapie für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikationen Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitoren an. Zu beiden alternativen Vergleichstherapien legt der pU keine Daten in Modul 4D vor.

Aus den Beratungsunterlagen des G-BA geht hervor, dass für eine Behandlungssituation, in der Metformin nicht ausreichend wirksam oder nicht geeignet ist, eine Behandlung mit Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (siehe oben). Dem Vorgehen des pU hinsichtlich der Wahl der alternativen Vergleichstherapie wird daher nicht gefolgt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (und bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika) wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet ist).
- Für Studien, in denen (auch) Insulinanaloga verwendet wurden, wird jeweils geprüft, ob diese für die Nutzenbewertung geeignet sind.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in den Modulen 4A-D (jeweils in den Abschnitten 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Folgende Aspekte der Fragestellung und der Einschlusskriterien für die Studienausswahl sind in den Modulen 4A-D vergleichbar und werden deswegen gemeinsam betrachtet und kommentiert.

Population

Der pU berücksichtigt richtigerweise bei der Definition der Patientenpopulation für den Studieneinschluss in den Modulen 4A-D den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [3] und schließt diejenigen Patienten aus der Zielpopulation aus, für die die Anwendung mit Dapagliflozin nicht empfohlen wird:

- Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) oder
- Patienten, die bei Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin 75 Jahre und älter sind oder
- Patienten, die Schleifendiuretika bekommen.

Intervention

Als Einschlusskriterium zur Identifizierung relevanter Studien wird eine Dapagliflozin-Dosis von 5 mg bzw. 10 mg angegeben (einmal täglich). Dem Einschluss von Studien, die Dapagliflozin in einer Dosierung von 5 mg bzw. 10 mg untersuchen, kann zwar gefolgt werden, jedoch ist bei der 5-mg-Dosierung in den Studien darauf zu achten, dass diese zulassungskonform nur bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eingesetzt wird.

Studiendauer

Der pU legt eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Einschlusskriterium fest. In der tabellarischen Übersicht über die Einschlusskriterien stellt er jedoch ergänzend dar, dass bei geringer Evidenzlage und zwecks Durchführung indirekter Vergleiche bzw. einer Netzwerk-Meta-Analyse auch Studien mit einer Dauer von ≥ 18 Wochen eingeschlossen werden können.

Dem Vorgehen des pU, unter den genannten Bedingungen auch Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen einzuschließen, kann nicht gefolgt werden. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Dies entspricht der von der EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus [16], wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb bei geringer Evidenzlage oder für die Durchführung indirekter Vergleiche von einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen abgewichen werden soll.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in den 4 untersuchten Indikationen:

- Es werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen.

2.7.2.1.1 Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Der pU formuliert 2 Fragestellungen, die sich hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation und des Komparators unterscheiden:

- Primäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- Sekundäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber einer alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren) bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird und die Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist und bei denen eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist.

Für die Nutzenbewertung ist nur die primäre Fragestellung relevant. Die sekundäre Fragestellung wird nachfolgend daher nicht kommentiert.

Population

Für die primäre Fragestellung orientiert sich der pU bei der Festlegung der Zielpopulation an der Zulassung [3] und definiert die zu untersuchende Population als erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Der pU führt die Metformin-Unverträglichkeit jedoch nicht als Einschlusskriterium für Studien auf, obwohl dies gemäß Zulassung eine Voraussetzung für die Anwendung von Dapagliflozin in der Monotherapie ist [3]. Der pU argumentiert, dass davon auszugehen ist, dass sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Dapagliflozin ergeben zwischen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit und Patienten, für die Metformin indiziert ist (Modul 4A, S. 35 f.). Zudem sei die Metformin-Unverträglichkeit durch den Ausschluss von Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bereits ausreichend berücksichtigt. Auch weist der pU darauf hin, dass die Zulassung als restriktive Monotherapie (nach Metformin-Unverträglichkeit) auf Basis der im Dossier vorgelegten Studiendaten erfolgte. Eine Zulassung zur Erstlinientherapie werde gemäß der EMA-Guideline erst dann erteilt, wenn aktiv kontrollierte Studien gegenüber Metformin sowie Langzeitdaten zur Beeinflussung von mikro- und makrovaskulären Endpunkten vorlägen. Die Zulassung nach bestehender Metformin-Unverträglichkeit sei somit als Einordnung in die sekundäre Linie der Stufentherapie des Typ-2-Diabetes und nicht als „unabhängige“ Indikation anzusehen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der pU legt keine Daten vor, die belegen, dass die zulassungsgemäß geforderte Vorbehandlung mit Metformin (bzw. die Metformin-Unverträglichkeit) die Therapieeffekte nicht wesentlich beeinflusst. Ein entsprechender Nachweis ist jedoch gerade im Hinblick auf die vorliegenden, klar voneinander abtrennbaren

Populationen erforderlich. Die Metformin-Unverträglichkeit äußert sich insbesondere durch persistierende gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Blähungen, Durchfälle), die bei etwa 5 % der Patienten zum Absetzen der Medikation führen [6]. Es ist nicht ohne Weiteres anzunehmen, dass bei Patienten, bei denen nicht tolerierbare Nebenwirkungen unter Metformin auftreten, das Nebenwirkungsspektrum bei anderen Medikamenten identisch zu demjenigen Patienten ist, die Metformin vertragen. Möglicherweise befinden sich aufgrund der Vorbehandlung mit Metformin – die gemäß Fachinformation Voraussetzung für die Anwendung von Dapagliflozin ist – die Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien, weshalb ebenfalls andere Therapieeffekte zu erwarten sind. Zusammenfassend ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ohne einen Nachweis der Gleichwertigkeit der Effekte für diese Patientenpopulationen nicht möglich.

Das Argument des pU, dass die Metformin-Unverträglichkeit durch den Ausschluss von Patienten mit einer eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bereits berücksichtigt sei, greift zu kurz. Der pU argumentiert, dass dies das einzige Kriterium sei, anhand dessen sich eine Teilpopulation mit Metformin-Intoleranz abgrenzen ließe. Es gibt jedoch gemäß der Fachinformation von Metformin [17] weitere Kontraindikationen (z. B. Leberinsuffizienz, respiratorische und kardiale Insuffizienz), anhand derer sich Patientengruppen abgrenzen lassen, für die eine Therapie mit Metformin nicht infrage kommt.

Generell ist davon auszugehen, dass Studien, in denen Arzneimittel außerhalb der in den Fachinformationen beschriebenen Zulassung eingesetzt werden, den Nutzen und/oder Schaden des Arzneimittels über- oder unterschätzen. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, führen [18].

Des Weiteren gibt der pU an, zusätzlich die Gesamtpopulation der relevanten Studien betrachten zu wollen (ohne Einschränkung auf die zulassungskonform behandelten Patienten). Diese ergänzende Betrachtung ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch irrelevant.

Vergleichstherapie

Der pU gibt an, in der primären Fragestellung den Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Diese definiert der pU jedoch als Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff. Die Einschränkung auf die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid lässt der pU unberücksichtigt. In der tabellarischen Übersicht über die Einschlusskriterien konkretisiert der pU jedoch seine Auswahl und schließt neben den beiden vom G-BA gewählten Sulfonylharnstoffen zusätzlich Glipizid ein. Glipizid ist seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßiger Vergleichstherapie ungeeignet. Auch ein Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid wurde vom pU nicht erbracht. Der zusätzlichen Nennung von Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher nicht gefolgt. Nähere Erläuterung zur fehlenden Eignung von Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie sind der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin [4] zu entnehmen.

Gemäß den Angaben in der tabellarischen Übersicht über die Einschlusskriterien schließt der pU auch Studien mit Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo ein. Der pU weist jedoch darauf hin, diese lediglich für die Bewertung des Nutzens heranzuziehen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Monotherapie werden nur Studien im Vergleich mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid oder Glimepirid herangezogen.
- Es werden nur Studien berücksichtigt, die Patienten mit nachgewiesener Metformin-Unverträglichkeit (oder Kontraindikationen gegenüber Metformin) eingeschlossen haben.
- Für Studien, in denen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit (oder -Kontraindikation) nicht explizit ausgeschlossen wurden, können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin getroffen werden können.

2.7.2.1.2 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Der pU definiert im Dossier 2 Fragestellungen, die sich hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation und des Komparators unterscheiden:

- Primäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Metformin + Dapagliflozin gegenüber einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert ist.
- Sekundäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zu einer alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren + Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert ist und für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und bei denen eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist.

Für die Nutzenbewertung ist nur die primäre Fragestellung relevant. Die sekundäre Fragestellung wird nachfolgend daher nicht kommentiert.

Population

Für die primäre Fragestellung orientiert sich der pU bei der Festlegung der Zielpopulation an der Zulassung [3] und definiert die zu untersuchende Population als erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist.

Des Weiteren gibt der pU an, zusätzlich die Gesamtpopulation der relevanten Studien betrachten zu wollen (ohne Einschränkung auf die zulassungskonform behandelten Patienten). Diese ergänzende Betrachtung ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch irrelevant.

Vergleichstherapie

In seiner primären Fragestellung definiert der pU die Vergleichstherapie als Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin. Die Einschränkung des G-BA auf die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid lässt der pU unberücksichtigt. In der tabellarischen Übersicht über die Einschlusskriterien konkretisiert der pU jedoch seine Auswahl und schließt neben den beiden vom G-BA gewählten Sulfonylharnstoffe zusätzlich Glipizid ein. Glipizid ist seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Auch ein Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid wurde vom pU nicht erbracht. Der zusätzlichen Nennung von Glipizid als zweckmäßiger Vergleichstherapie wird daher nicht gefolgt. Eine ausführliche Erläuterung zur fehlenden Eignung von Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie ist der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin [4] zu entnehmen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung der Kombination Dapagliflozin + Metformin:

- Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin werden nur Studien im Vergleich mit Metformin in Kombination mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid oder Glimepirid herangezogen.

2.7.2.1.3 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Der pU formuliert 2 Fragestellungen, die sich hinsichtlich der betrachteten Patientenspopulation und des Komparators unterscheiden:

- Primäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker mit einem Sulfonylharnstoff allein (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert ist.
- Sekundäre Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu einer alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren) bei Patienten, deren Blutzucker mit einem Sulfonylharnstoff allein (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert ist und für die eine Behandlung mit Metformin nicht geeignet ist und die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist.

Für beide Fragestellungen gilt, dass sie nur mit Anpassungen für die Nutzenbewertung relevant sind. Dies wird nachfolgend erläutert.

Patientenpopulation

Für die primäre Fragestellung orientiert sich der pU bei der Festlegung der Zielpopulation an der Zulassung [3] und definiert die zu untersuchende Population als erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Auch für die sekundäre Fragestellung betrachtet der pU die Zielpopulation. Im Unterschied zur ersten Fragestellung schränkt der pU die Population jedoch weiter ein auf Patienten, für die eine Behandlung mit Metformin nicht geeignet ist und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist. Angaben zur Charakterisierung dieser Patientenpopulation fehlen. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Nähere Ausführungen sind Abschnitt 2.7.1.3 zu entnehmen.

Allerdings wird die Patientenpopulation berücksichtigt, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist. Dies ist dadurch begründet, dass Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie vorrangig als Therapeutika der zweiten Wahl infrage kommen [5,6], wenn eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin vorliegt. Im Falle einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen ist daher davon auszugehen, dass diese häufig wegen einer Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten kommt Metformin als Kombinationspartner nicht in Betracht.

Des Weiteren gibt der pU an, zusätzlich die Gesamtpopulation der relevanten Studien betrachten zu wollen (ohne Einschränkung auf die zulassungskonform behandelten Patienten). Diese ergänzende Betrachtung ist für die vorliegende Bewertung jedoch irrelevant.

Vergleichstherapie

Der pU gibt an, den Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Diese definiert der pU jedoch als Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin. Die Einschränkung des G-BA auf die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid lässt der pU unberücksichtigt. In den Einschlusskriterien konkretisiert der pU jedoch seine Auswahl und schließt neben den beiden vom G-BA gewählten Sulfonylharnstoffen zusätzlich Glipizid ein. Glipizid ist seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Auch ein Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid wurde vom pU nicht erbracht. Der zusätzlichen Nennung von Glipizid als zweckmäßiger Vergleichstherapie wird daher nicht gefolgt. Eine ausführliche Erläuterung zur fehlenden Eignung von Glipizid als zweckmäßiger Vergleichstherapie ist der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin [4] zu entnehmen.

Die vom pU genannte alternative Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren) ist für die Nutzenbewertung nicht relevant (zur genaueren Argumentation siehe Abschnitt

2.7.1.3) und wird daher im Folgenden nicht weiter kommentiert. Stattdessen wäre für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit eine Bewertung im Vergleich zu Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen) relevant. Diese Fragestellung wurde vom pU jedoch nicht bearbeitet.

Gemäß den Angaben in der tabellarischen Übersicht über die Einschlusskriterien schließt der pU auch Studien mit Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu Placebo + Sulfonylharnstoffen ein. Der pU weist jedoch darauf hin, diese lediglich für die Bewertung des Nutzens heranzuziehen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung der Kombination Dapagliflozin + Sulfonylharnstoff:

- Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff werden nur Studien im Vergleich mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin herangezogen.
- Für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit wäre eine Bewertung im Vergleich zu Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen) relevant. Diese Fragestellung wurde vom pU jedoch nicht bearbeitet.

2.7.2.1.4 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dapagliflozin + Insulin mit oder ohne bis zu 2 weitere orale Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pU gibt an, die Zielpopulation gemäß den beiden Fragestellungen D1 und D2 zu unterteilen.

- Teilpopulation D1: Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika behandelt wurden.
- Teilpopulation D2: Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin allein (ohne weitere orale Antidiabetika) behandelt wurden.

Patientenpopulation

Neben der Betrachtung der zulassungskonformen Teilpopulationen (D1 und D2) gibt der pU an, den Zusatznutzen ergänzend auch für die gesamte Studienpopulation der von ihm eingeschlossenen Studie D1690C00006 zu bewerten. In der Studienpopulation befinden sich allerdings Patienten, für die die Anwendung von Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen wird (Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², einem Alter ≥ 75 Jahren und einer Behandlung mit Schleifendiuretika). Es fehlen Angaben dazu, inwieweit die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation auf Patienten der Zielpopulation übertragbar sind. Der pU

plant – neben der Darstellung der Ergebnisse der Studienpopulation der Studie D1690C00006 – für die eingeschlossenen Studien auch die Ergebnisse für die Teilpopulationen D1 und D2 basierend auf der Zielpopulation zu präsentieren.

Im Rahmen der Nutzenbewertung ist zu überprüfen, inwieweit die Daten der gesamten Studienpopulation geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen einer zulassungskonformen Gabe von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne zusätzliche Gabe von oralen Antidiabetika) zu treffen.

Vergleichstherapie

Die Angaben zur Vergleichstherapie sind inkonsistent. Der pU gibt an, sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anzuschließen. Gemäß der tabellarischen Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien schließt der pU jedoch auch Studien im Vergleich zu einer Kombinationsbehandlung aus Metformin + Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika ein. Eine Begründung für diese Abweichung legt der pU nicht vor. Darüber hinaus nennt der pU an einigen Stellen nicht Humaninsulin, sondern Insulin ohne weitere Konkretisierung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, worunter beispielsweise auch Insulinanaloga zu fassen sind. Auch hierfür fehlt eine Begründung.

Den Hinweis des G-BA, dass für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist, Humaninsulin allein zu verwenden sei, berücksichtigt der pU ebenfalls nicht.

Die vom pU in Modul 3D, Abschnitt 3.1.1 des Dossiers genannten alternativen Vergleichstherapien (Insulin + DPP-4-Inhibitor; Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitor) finden in Modul 4D keine weitere Betrachtung.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die vorliegende Bewertung werden nur Vergleiche mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) herangezogen.
- Für Studien, in denen (auch) Insulinanaloga verwendet wurden, wird jeweils geprüft, ob diese für die Nutzenbewertung geeignet sind.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in den Modulen 4A-D (jeweils in den Abschnitten 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für alle 4 vom pU betrachteten Indikationen für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A-D (jeweils in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Einige Angaben zur Informationsbeschaffung sind in den 4 vom pU betrachteten Indikationsgebieten vergleichbar und werden deswegen gemeinsam betrachtet und kommentiert.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Dapagliflozin war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossierunterlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Im ICTRP Search Portal wurde der Begriff „Diabetes mellitus“ im Condition-Feld gesucht. Das hat zur Folge, dass Studien, die im Condition-Feld den Eintrag „diabetes“ haben, nicht gefunden werden. Eine Überprüfung der Suche mit entsprechender Anpassung hat weitere 21 Treffer ergeben.

Zusammenfassung

Der oben beschriebene Mangel in Studienregistern hat möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU nicht vollständig ist.

Insgesamt ist fraglich, ob die Recherchen des pU ausreichend sensitiv waren. Da jedoch für keine Fragestellung eine relevante Studie vorgelegt wurde, wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

2.7.2.3.1.1 Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU nennt in seiner Studienliste für die Monotherapie mit Dapagliflozin 12 Studien, von denen er 1 placebokontrollierte Studie (MB102013) als relevant für den indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Diese Studie sowie die Studie MB102032 zieht er zudem heran, um den medizinischen Nutzen von Dapagliflozin nachzuweisen.

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Studien zu indirekten Vergleichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Dapagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff vorlag, wurde zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durch den pU eine separate Recherche zu Sulfonylharnstoffen durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Bei der Suche nach der Intervention wird zusätzlich nach dem Wirkstoff Glipizid gesucht, obwohl die zweckmäßige Vergleichstherapie lediglich die beiden Wirkstoffe Glibenclamid und Glimperid beinhaltet. Diese Ausweitung der Suche wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da sie nicht gefordert war.

Bei der Recherche in EMBASE wurden die Referenzen, die im Documentation-type-Feld (DIMDI) den Eintrag „review“ haben, mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen. In der Literatur [19,20] wird kontrovers diskutiert, ob ein solcher Ausschluss bestimmter Publikationstypen mit einer NOT-Verknüpfung ein adäquates Vorgehen darstellt. Es ist daher fraglich, ob die Strategie in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Studienregister

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Im ICTRP Search Portal wurde der Begriff „Diabetes mellitus“ im Condition-Feld gesucht. Das hat zur Folge, dass Studien, die im Condition-Feld den Eintrag „diabetes“ haben, nicht gefunden werden. Eine Überprüfung der Suche mit entsprechender Anpassung hat weitere 61 Treffer ergeben.

Zusammenfassung

Der oben beschriebene Mangel in Studienregistern hat möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU nicht vollständig ist.

Insgesamt ist fraglich, ob die Recherchen des pU ausreichend sensitiv waren. Da jedoch für keine Fragestellung eine relevante Studie vorgelegt wurde, wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

2.7.2.3.1.2 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit Dapagliflozin in Kombination mit Metformin 17 Studien, von denen 3 Studien (D1690C00004, D1690C00018, D1690C00019) aufgrund von Verlängerungsphasen mehrfach aufgelistet werden. Von diesen Studien erachtet der pU 1 direkt vergleichende Studie (D1690C00004) als relevant. In dieser Studie wird die Kombination mit Metformin + Dapagliflozin im Vergleich zu der Kombination mit Metformin + Glipizid untersucht.

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

2.7.2.3.1.3 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit Dapagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen 9 Studien, von denen 2 Studien (D1690C00018, D1690C00019) aufgrund von Verlängerungsphasen mehrfach aufgelistet werden. Von diesen Studien erachtet der pU 1 placebokontrollierte Zulassungsstudie (D1690C00005) sowohl für den Nachweis des Nutzens als auch den Nachweis des Zusatznutzens über einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant.

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Studien zu indirekten Vergleichen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie vorlag, wurden zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durch den pU separate Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff + Metformin durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Bei der Suche nach der Intervention wird zusätzlich nach dem Wirkstoff Glipizid gesucht, obwohl die zweckmäßige Vergleichstherapie lediglich die beiden Wirkstoffe Glibenclamid und Glimperid beinhaltet. Diese Ausweitung der Suche wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da sie nicht gefordert war.

Bei der Recherche in EMBASE zum Vergleich Sulfonylharnstoff + Metformin mit Glimperid wurden die Referenzen, die im Documentation-type-Feld (DIMDI) den Eintrag „review“ haben, mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen. In der Literatur [19,20] wird kontrovers diskutiert, ob ein solcher Ausschluss bestimmter Publikationstypen mit einer NOT-Verknüpfung ein adäquates Vorgehen darstellt. Es ist daher fraglich, ob die Strategie in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Studienregister

Die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Im ICTRP Search Portal wurde der Begriff „Diabetes mellitus“ im Condition-Feld gesucht. Das hat zur Folge, dass Studien, die im Condition-Feld den Eintrag „diabetes“ haben, nicht gefunden werden. Eine Überprüfung der Suche mit entsprechender Anpassung hat weitere 28 Treffer ergeben.

Zusammenfassung

Der oben beschriebene Mangel in Studienregistern hat möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU nicht vollständig ist.

Insgesamt ist fraglich, ob die Recherchen des pU ausreichend sensitiv waren. Da jedoch für keine Fragestellung eine relevante Studie vorgelegt wurde, wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

2.7.2.3.1.4 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU nennt in seiner Studienliste für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin 9 Studien, von denen 2 Studien (D1690C00018, D1690C00019) aufgrund von Verlängerungsphasen mehrfach aufgelistet werden. Von diesen Studien erachtet der pU 3 Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019) für den direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant. Die beiden Studien D1690C00018/19 gehen jeweils mit 2 Auswertungszeitpunkten (24 und 52 Wochen) in die Bewertung des pU ein.

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in den Modulen 4A-D (jeweils in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

2.7.2.3.2.1 Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Direkte Vergleiche

Direkt vergleichende Studien zwischen Dapagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid und Glimepirid) liegen nicht vor.

Der pU führt in Modul 4A die beiden placebokontrollierten Zulassungsstudien MB102013 und MB102032 zur Bewertung des medizinischen Nutzens einer Dapagliflozin-Monotherapie an. Beide Studien sind nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.

Indirekte Vergleiche

Der pU präsentiert in Modul 4A einen indirekten Vergleich von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid). Als Brückenkompator wurde Placebo (bzw. Diät) gewählt.

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1.1 beschrieben, entspricht die vom pU definierte Patientenpopulation nicht den Zulassungsvoraussetzungen für eine Dapagliflozin-Monotherapie [3]. Gemäß Fachinformation kommt eine Anwendung mit Dapagliflozin in der Monotherapie nur für diejenigen Patienten infrage, für die eine Metformin-Unverträglichkeit vorliegt. Entsprechend werden für den Nachweis des Zusatznutzens in der Monotherapie auch nur solche Studien herangezogen werden, die Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Metformin einschließen. Alternativ können entsprechende Teilpopulationen aus Studien herangezogen werden, für die eine zulassungskonforme

Anwendung erfolgt ist. Der pU lässt das Kriterium der Metformin-Unverträglichkeit der Patienten beim Studieneinschluss unberücksichtigt. Daher wurde für die vom pU eingeschlossenen Studien überprüft, inwieweit dieses Kriterium erfüllt ist.

Für den indirekten Vergleich schließt der pU auf der Dapagliflozin-Seite eine placebokontrollierte Studie (MB102013) ein. In diese Studie werden explizit Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen. So war als Einschlusskriterium der Studie definiert, dass die Patienten vor Studieneinschluss kein rezeptpflichtiges Medikament für Diabetes mellitus oder dieses seit weniger als 24 Wochen seit der Erstdiagnose erhalten. Für alle Patienten war zudem bei Hyperglykämie eine Notfalltherapie mit Metformin vorgesehen. Es ist folglich davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der in der Studie eingeschlossenen Patienten die Studienmedikation als Erstlinientherapie (ohne Vorliegen einer Metformin-Unverträglichkeit) erhalten hat. Die Ergebnisse der Studie sind nicht ohne Weiteres auf zulassungskonform behandelte Patienten (Metformin-Unverträglichkeit) übertragbar. Die Studie MB102013 kann somit nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Da diese Studie die einzige ist, die der pU für den indirekten Vergleich auf der Dapagliflozin-Seite einschließt, ist ein indirekter Vergleich insgesamt nicht möglich. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Studien auf der Komparatorseite (5 Studien mit Glibenclamid bzw. Glimepirid gegenüber dem Brückekomparator Placebo bzw. Diät) Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit ebenfalls nicht explizit ausgeschlossen haben.

Wie in Abschnitt 2.7.1.1 dargelegt, sind die vom pU präsentierte Teilpopulation der Patienten, die nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden können und bei denen eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist, sowie die genannte alternative Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht relevant. Der in Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1 präsentierte indirekte Vergleich gegenüber den DPP-4-Inhibitoren wird folglich nicht weiter betrachtet und kommentiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid oder Glimepirid).

2.7.2.3.2.2 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Direkte Vergleiche

Der pU führt für die Indikation Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen 1 direkt vergleichende Studie an (Studie D1690C00004). Diese vom pU eingeschlossene Studie ist eine aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Dapagliflozin und Metformin mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin.

Da Glipizid ein derzeit in Deutschland nicht zugelassener Wirkstoff ist und der pU zudem keinen adäquaten Nachweis einer Gleichwertigkeit von Glipizid mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorbringt, wird die Studie nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Nähere Ausführungen sind der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin zu entnehmen [4].

Indirekte Vergleiche

Der pU legt eine Netzwerk-Meta-Analyse (*Mixed Treatment Comparison*) zum Vergleich von Dapagliflozin + Metformin gegenüber der vom pU genannten alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitor + Metformin vor. Das Ziel dieser Analyse ist es, Aussagen zur Patientenspopulation zu treffen, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht infrage kommt und für die eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist. Wie in Abschnitt 2.7.1.2 dargelegt, sind die vom pU präsentierte Teilpopulation sowie die genannte alternative Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht relevant. Der in Modul 4B präsentierte indirekte Vergleich gegenüber DPP-4-Inhibitoren + Metformin wird folglich nicht weiter betrachtet und kommentiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevanten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich von Dapagliflozin + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] + Metformin).

2.7.2.3.2.3 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Direkte Vergleiche

Direkt vergleichende Studien zwischen Dapagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffen [Glibenclamid und Glimepirid] + Metformin) liegen nicht vor.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens der Kombination aus Dapagliflozin und Sulfonylharnstoffen führt der pU in Modul 4C die placebokontrollierte Zulassungsstudie D1690C00005 an. Diese Studie ist nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin + Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) zu bewerten.

Indirekte Vergleiche

Der pU präsentiert in Modul 4C Studien für einen indirekten Vergleich von Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe mit Metformin + Sulfonylharnstoffe (ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid). Als Brückenkompator wurde Sulfonylharnstoff + Placebo gewählt.

Für den indirekten Vergleich legt der pU eine placebokontrollierte Zulassungsstudie auf der Dapagliflozin-Seite vor (Studie D1690C00005). In dieser Studie wird die Kombinationsbehandlung von Dapagliflozin und Glimpirid mit derjenigen von Glimpirid und Placebo verglichen. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist somit prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Sulfonylharnstoff + Placebo geeignet.

Auf der Komparator-Seite identifiziert der pU über eine bibliografische Literaturrecherche 2 potenziell relevante Studien für den indirekten Vergleich (DeFronzo 1995 [7] und Goldstein 2003 [8]). Beide Studien sind jedoch für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ist wie folgt begründet:

Die 29-wöchige Studie DeFronzo 1995 [7] untersucht – neben weiteren für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevanten Fragestellungen –, ob Patienten, deren Blutzucker mit Glibenclamid nicht ausreichend kontrolliert ist, von einer zusätzlichen Metformingabe profitieren (Glibenclamid + Metformin vs. Glibenclamid + Placebo). Voraussetzung für den Studieneintritt war, dass die Patienten unter einer vorangegangenen Glibenclamid-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form). Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Diese Dosis überschreitet deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg/Tag [9]. Die in der Studie beobachteten Effekte können somit nicht ohne Weiteres auf Patienten übertragen werden, die mit einer zulassungskonformen Glibenclamid-Dosierung behandelt wurden. Der Umgang mit dieser Behandlungssituation wird vom pU nicht thematisiert. Die Studie kann folglich nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

Die randomisierte Studie Goldstein [8] vergleicht die Anwendung von Metformin + Glipizid mit der Anwendung der Einzelsubstanzen jeweils in Kombination mit Placebo über einen Zeitraum von 18 Wochen. Wie bereits im Abschnitt der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin dargelegt [4], ist ein Vergleich gegenüber dem in Deutschland nicht verfügbaren Glipizid für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Darüber hinaus gewährleistet die Studiendauer von 18 Wochen keine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase, um die Ergebnisse interpretieren zu können. Diese Studie ist daher für den indirekten Vergleich nicht geeignet.

Wie in Abschnitt 2.7.1.3 dargelegt, ist die vom pU präsentierte alternative Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren) für Patienten, für die Metformin nicht infrage kommt und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist, für die Nutzenbewertung nicht relevant. Studien für den in Modul 4C, Abschnitt 4.3.2.1 präsentierten indirekten Vergleich gegenüber den DPP-4-Inhibitoren werden folglich nicht weiter betrachtet und kommentiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevanten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich von Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin).

2.7.2.3.2.4 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Der Studienpool des pU enthält 3 placebokontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019).

Die Studie D1690C00006 ist eine 24-wöchige randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit 2 Verlängerungsphasen (mit einer Dauer von 24 und 56 Wochen). Die Studie untersucht die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu 2 oralen Antidiabetika). Sie wurde mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker unter der Behandlung mit Insulin allein (und mit bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika) nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Studien D1690C00018 und D1690C00019 sind ebenfalls vom pU gesponserte 24-wöchige randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien (mit einer Verlängerungsphase von jeweils 28 Wochen). Beide Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation. Die antidiabetische Medikation enthielt dabei die Gabe von Insulin allein oder zusammen mit oralen Antidiabetika sowie die alleinige Gabe von Kombinationen aus oralen Antidiabetika. Die Studien wurden mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Vorerkrankungen durchgeführt, die unter der bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielten. Die Patientenpopulationen zwischen diesen beiden Studien unterschieden sich nur dahin gehend, dass die Patienten in der Studie D1690C00018 zusätzlich eine Hypertonie aufweisen mussten.

Keine der 3 vom pU eingeschlossenen Studien ist geeignet, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten. Dies wird im Folgenden begründet:

In der Studie D1690C00006 waren die Patienten beider Behandlungs-Arme bei Studienbeginn angehalten, die Vorbehandlung (Insulin mit oder ohne zusätzliche orale Antidiabetika) unverändert fortzuführen. Eine Erhöhung der Insulindosis – definiert als > 5 IE oder > 10 % der mittleren täglichen Insulindosis – war lediglich als Notfalltherapie bei hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten möglich (in Abhängigkeit von der Studiendauer: Nüchtern-Plasmaglukosewert > 240 mg/dl, > 220 mg/dl, > 180 mg/dl; HbA1c-Wert > 8 % ab Studienwoche 24). Bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko (nach Ansicht des Prüfarztes)

durfte die Insulindosis verringert werden. Ein Wechsel des Insulintyps oder -regimes zur Therapieoptimierung war im Studienprotokoll zunächst nicht vorgesehen. Knapp 1 Jahr nach Einschluss des ersten Patienten wurde mittels Amendment zum Studienprotokoll ein Regimewechsel ermöglicht, allerdings nur für die 2. Studienhälfte (ab Woche 25) und lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien und gleichzeitig hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten. Die Dosis der oralen Antidiabetika durfte nicht erhöht werden und allenfalls beim Auftreten von Hypoglykämien verringert werden – dies jedoch nur bei Patienten, die bereits kein Insulin mehr erhielten.

Auch in den Studien D1690C00018 und D1690C00019 waren die Patienten angehalten, ab Studienbeginn die Dosis der oralen Antidiabetika nicht zu verändern. Die Insulindosis konnte während der Run-in-Phase noch um 10 % verändert werden. Zum Beginn der Behandlungsphase wurde dann die tägliche Insulindosis um 25 % reduziert und sollte bis zum Studienende unverändert bleiben. Bei hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten wurde der Prüfarzt vom Zentrallabor informiert, dass eine Notfalltherapie indiziert war (in Abhängigkeit von der Studiendauer: Nüchtern-Plasmaglukosewert > 270 mg/dl, > 240 mg/dl, > 200 mg/dl; HbA1c-Wert > 8 % ab Studienwoche 24). Die Wahl der Notfalltherapie lag im Ermessen des Prüfarztes. Bei Patienten, die Insulin erhielten, sollte vorrangig die Insulindosis um mindestens 10 % erhöht werden und die Dosis weiterer oraler Antidiabetika unverändert bleiben. Beim Auftreten von Hypoglykämien konnte im Ermessen des Prüfarztes die Insulindosis um mindestens 10 % verringert werden oder die orale antidiabetische Therapie durch eine Dosisverringerung oder Absetzen von 1 bis 2 oralen Antidiabetika mit Ausnahme der Studienmedikation angepasst werden. Ein Wechsel des Insulintyps oder -regimes war gemäß den Angaben im Protokoll nicht vorgesehen.

Die Darstellung der Studiendesigns der 3 vom pU eingeschlossenen Studien verdeutlicht, dass aufgrund der restriktiven therapeutischen Vorgaben keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin (+ 0 bis 2 weitere orale Antidiabetika) mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Vorgaben der Studien keine realistischen Therapieentscheidungen darstellen. Üblicherweise würde bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten, und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse.

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in den jeweiligen Vergleichsgruppen – und somit des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die 3 Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombination mit Insulin zu treffen.

Dessen ungeachtet können die vom pU in Modul 4D dargestellten Auswertungen auch aus methodischen Gründen nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse zu den folgenden Patientenpopulationen heran:

- gesamte Studienpopulation der Studie D1690C00006: Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und mit 0 bis 2 weiteren oralen Antidiabetika behandelt wurden (ohne Berücksichtigung der zulassungskonformen Anwendung von Dapagliflozin in der Studie),
- Teilpopulation D1 (für die Studie D1690C00006 und die gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019): Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika behandelt wurden; Berücksichtigung der zulassungskonformen Anwendung von Dapagliflozin (Zielpopulation),
- Teilpopulation D2 (für die Studie D1690C00006 und die gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019): Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin allein (ohne weitere orale Antidiabetika) behandelt wurden; Berücksichtigung der zulassungskonformen Anwendung von Dapagliflozin (Zielpopulation).

Eine Übersicht über die vom pU verwendete Datengrundlage ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Datengrundlage des pU zur Bewertung des Zusatznutzens in Modul 4D

Behandlungssituation (im Dapagliflozin-Arm)	Studie	Population
D Insulin + 0 bis 2 OAD	D1690C00006	Studienpopulation
D1 Insulin + 1 oder 2 OAD	D1690C00006	Zielpopulation ^a
	D1690C00018 / 19 (gepoolt)	Zielpopulation ^a
D2 Nur Insulin	D1690C00006	Zielpopulation ^a
	D1690C00018 / 19 (gepoolt)	Zielpopulation ^a

a: Zielpopulation entspricht der Zulassungspopulation, d. h. Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² bzw. mit einer Kreatinin-clearance ≥ 60 ml/min, die bei Therapiebeginn < 75 Jahre alt sind und keine Schleifendiuretika bekommen.
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

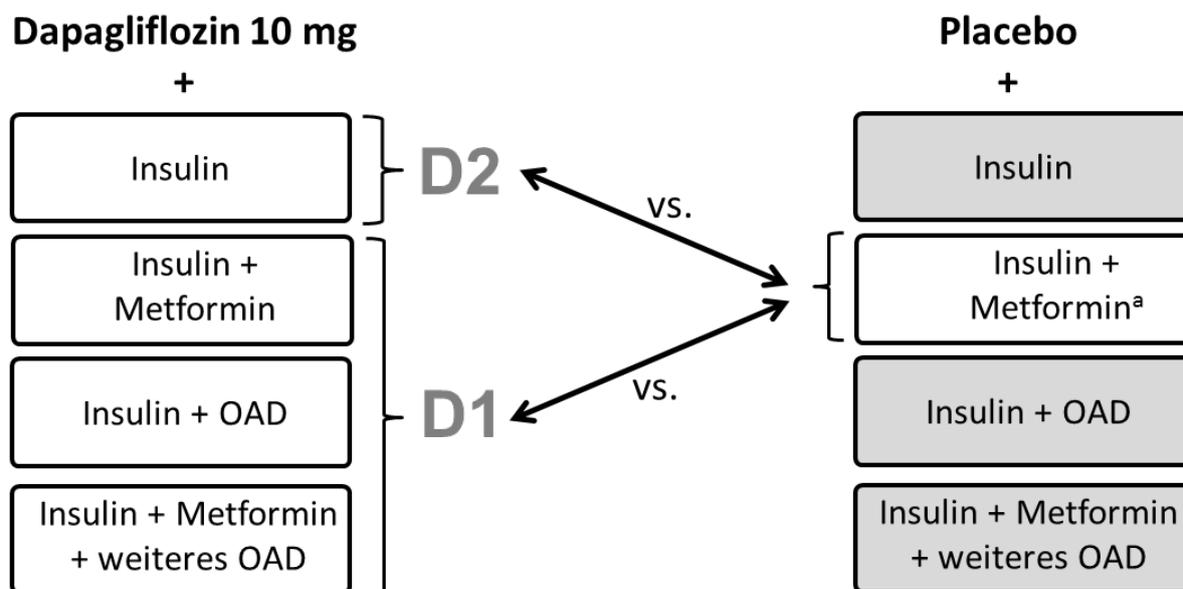
Keine der vom pU betrachteten Auswertungen ist adäquat, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin allein, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) zu treffen.

Bei der Betrachtung des pU der Gesamtpopulation der Studie D1690C00006 ist zu berücksichtigen, dass die gesamte Studienpopulation auch Patienten umfasst, die die Zulassungsbedingungen von Dapagliflozin nicht erfüllen (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bzw.

mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min, Beginn der Therapie im Alter ≥ 75 , Schleifendiuretika als Begleitmedikation). Angaben zum Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation der Studie D1690C00006 fehlen in Modul 4D des Dossiers. Eigene Schätzungen – auf Basis der vom pU präsentierten Häufigkeiten zu den 3 Patientencharakteristika eGFR, Alter und Schleifendiuretika – lassen einen Anteil im Bereich von 14,5 % bis 25,5 % annehmen. Dabei beruht der untere Schätzerbereich auf dem am häufigsten vorliegenden Patientencharakteristikum eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bzw. Kreatininclearance < 60 ml/min und der obere Schätzerbereich auf einer additiven Betrachtung der Häufigkeiten aller 3 Patientencharakteristika. Es ist damit nicht sicher auszuschließen, dass ein relevanter Anteil (> 20 %) an Patienten nicht gemäß der Zulassung behandelt wurden. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit sind die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation nicht auf die Zielpopulation übertragbar.

Die vom pU dargestellten Auswertungen zu den Fragestellungen D1 und D2 eignen sich ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin. Der Grund dafür ist, dass der pU aus dem Interventions- und Vergleichs-Arm jeweils unterschiedliche Behandlungsgruppen herauszieht und miteinander vergleicht. Durch dieses Vorgehen sind die vom pU betrachteten Behandlungsgruppen nicht mehr vergleichbar, d. h. die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen dem Interventions- und Vergleichs-Arm ist nicht mehr gegeben.

Dieser Sachverhalt wird anhand der Studie D1690C00006 erläutert. Die gleichen methodischen Probleme treten auch bei den Studien D1690C00018 und D1690C00019 auf (bei diesen beiden Studien gibt es zusätzlich Patienten, die nur mit oralen Antidiabetika behandelt werden [ohne Insulin], diese werden jedoch in Abbildung 1 der Einfachheit halber nicht abgebildet).



D1 und D2 bezeichnen die für die jeweilige Fragestellung herangezogenen Teilpopulationen im Dapagliflozin-Arm.

a: vom pU verwendete Vergleichspopulation sowohl für die Fragestellung D1 als auch für die Fragestellung D2

Abbildung 1: Schaubild zur Verdeutlichung der vom pU durchgeführten Vergleiche

In der Studie D1690C00006 erhielten alle Patienten eine Insulintherapie, entweder als alleinige Therapie oder zusammen mit 1 oder 2 oralen Antidiabetika. Zum besseren Verständnis der vom pU post hoc gebildeten Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen D1 und D2 sind diese in der Abbildung 1 für den Dapagliflozin-Arm in separaten Zellen dargestellt (D1: Patienten, die Insulin zusammen mit 1 oder 2 oralen Antidiabetika erhielten; D2: Patienten, die ausschließlich Insulin erhielten). Die Größe der Zellen gibt dabei keinen Aufschluss über den Anteil der Teilpopulationen in der Studie bzw. dem Behandlungs-Arm.

In seinen Analysen vergleicht der pU diese beiden Teilpopulationen jeweils mit den Patienten des Vergleichs-Arms, die Insulin + Metformin und kein weiteres OAD erhalten haben (weiße Zelle im Placebo-Arm). Für beide Teilpopulationen ist keine angemessene Randomisierung gegeben, da es kein identisches Stratifizierungsmerkmal für die jeweiligen Behandlungs-Arme gibt.

Für die Fragestellung D1 wurden im Dapagliflozin-Arm die Patienten ausgewählt, die mit Insulin und 1 oder 2 OAD, einschließlich Metformin, behandelt wurden. Für den Vergleichs-Arm wurden jedoch ausschließlich Patienten berücksichtigt, die mit Insulin und Metformin ohne weitere OAD behandelt wurden.

Für die Fragestellung D2 wurde im Dapagliflozin-Arm die Teilpopulation gewählt, die nur mit Insulin behandelt wurde. Für den Vergleichs-Arm wurden nur Patienten gewählt, die mit Insulin + Metformin behandelt wurden (dieselbe Vergleichsgruppe wie für Fragestellung D1).

Patienten, die nur mit Insulin behandelt wurden, wurden also explizit aus der vom pU gewählten Vergleichsgruppe ausgeschlossen.

Ferner bleibt es für alle 3 vom pU eingeschlossenen Studien unklar, inwiefern die Patienten im Vergleichs-Arm mit Humaninsulin (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden, da der pU stets den Begriff „Insulin“ verwendet (siehe hierzu auch Abschnitte 2.7.1.4, 2.7.2.1.4 und 2.7.2.3.2.4). Bei einem Studieneinschluss wäre zu überprüfen, inwiefern (auch) Insulinanaloge verwendet wurden und ob daraus Aussagen für die Nutzenbewertung getroffen werden können.

Insgesamt sind die Ergebnisse der 3 vom pU vorgelegten Studien nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin vor.

2.7.2.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Modulen 4 A bis D vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Modulen 4 A bis D aus indirekten Vergleichen vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens in den 4 vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens in den 4 vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in den Modulen 4A-D (jeweils in Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in den Modulen 4A-D in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in den Modulen 4A-D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Monotherapie basiert auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs gegenüber Sulfonylharnstoffen. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleiches auf Endpunktebene ab. Insgesamt beansprucht der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Der pU trifft zudem Aussagen zum Zusatznutzen der Dapagliflozin-Monotherapie für Patienten, bei denen Sulfonylharnstoffe aus seiner Sicht nicht angewendet werden können und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientengruppe leitet er aus einem indirekten Vergleich gegenüber einer alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Da der Argumentation des pU zur Notwendigkeit der alternativen Vergleichstherapie nicht gefolgt wird, kann für diese Population auch kein Zusatznutzen (inkl. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) abgeleitet werden.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.7.1.1, 2.7.2.1.1 und 2.7.2.3.2.1 zu entnehmen.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin basiert auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie D1690C00004 zum

direkten Vergleich gegenüber der Gabe von Glipizid und Metformin. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ab. Insgesamt beansprucht der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Der pU trifft zudem Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination von Dapagliflozin mit Metformin für Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientengruppe leitet er aus einer Netzwerk-Meta-Analyse gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin + DPP-4-Inhibitoren) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab. Da der Argumentation des pU zur Notwendigkeit der alternativen Vergleichstherapie nicht gefolgt wird, kann für diese Population auch kein Zusatznutzen (inkl. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) abgeleitet werden.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.7.1.2, 2.7.2.1.2 und 2.7.2.3.2.2 zu entnehmen.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen basiert auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs gegenüber Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen. Als Brückenkomparator wurden Placebo + Sulfonylharnstoffe eingesetzt. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleiches auf Endpunktebene ab. Insgesamt beansprucht der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Der pU trifft zudem Aussagen zum Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen für Patienten, für die Metformin nicht geeignet ist und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientengruppe leitet der pU aus einem indirekten Vergleich gegenüber einer alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.7.1.3, 2.7.2.1.3 und 2.7.2.3.2.3 zu entnehmen.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

Der pU nimmt die Bewertung zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Insulin (allein und mit bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika) für die 3 folgenden von ihm definierten Populationen vor:

- Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin und 0 bis 2 oralen Antidiabetika (Population D des pU),
- Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin und 1 oder 2 oralen Antidiabetika (Teilpopulation D1 des pU),
- Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Teilpopulation D2 des pU).

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin und 0 bis 2 oralen Antidiabetika

Die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und 0 bis 2 oralen Antidiabetika (Population D) basiert auf den Ergebnissen einer placebokontrollierten Studie zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu 2 oralen Antidiabetika). Der pU stellt einen Zusatznutzen für Dapagliflozin fest, ohne das Ausmaß oder die Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens zu bestimmen.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin und 1 oder 2 oralen Antidiabetika

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombination mit Insulin und 1 oder 2 oralen Antidiabetika basiert auf den Ergebnissen von Teilpopulationen aus 3 Studien zum Vergleich von Dapagliflozin mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika gegenüber einer Therapie mit Insulin und Metformin. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) leitet der pU auf Grundlage seiner eigenen Auswertungen der interessierenden Teilpopulation ab. Der pU beansprucht einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombination mit der alleinigen Gabe von Insulin basiert auf den Ergebnissen von Teilpopulationen aus 3 Studien zum Vergleich von Dapagliflozin mit Insulin gegenüber einer Therapie mit Metformin und Insulin. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) leitet der pU auf Grundlage seiner eigenen Auswertungen der interessierenden Teilpopulation ab. Der pU beansprucht einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird jeweils nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellungen geeignet sind. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.7.1.4, 2.7.2.1.4 und 2.7.2.3.1.4 zu entnehmen.

Zusammenfassung

- In keinem der 4 vom pU betrachteten Indikationsgebiete liegen relevante Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher sind die Angaben des pU zum Ausmaß des

Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerfen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in den Modulen 4A-D jeweils in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Dapagliflozin-Monotherapie (Kodierung A)

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der vom pU selbst bestimmten alternativen Vergleichstherapie. Die Argumentation des pU, dass das Fehlen direkter Vergleichsstudien indirekte Vergleiche erforderlich macht, ist nachvollziehbar. Der indirekte Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitt, 2.7.2.3.2.1). Darüber hinaus wird auch der vom pU zusätzlich vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der alternativen Vergleichstherapie nicht näher betrachtet, da der Argumentation des pU zur Notwendigkeit dieser Vergleichstherapie nicht gefolgt wird.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Kodierung B)

Der pU legt einen indirekten Vergleich gegenüber der von ihm genannten alternativen Vergleichstherapie (Metformin + DPP-4-Inhibitoren) in Form einer Netzwerk-Meta-Analyse vor (MTC-Analyse). Er begründet dies mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien. Da der Argumentation zur Notwendigkeit einer alternativen Vergleichstherapie nicht gefolgt wird, wird die vorgelegte Netzwerk-Meta-Analyse nicht näher betrachtet (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitt 2.7.1.2).

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen (Kodierung C)

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der vom pU selbst bestimmten alternativen Vergleichstherapie. Die Argumentation des pU, dass das Fehlen direkter Vergleichsstudien indirekte Vergleiche erforderlich macht, ist nachvollziehbar. Der indirekte Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.3). Darüber hinaus wird auch der vom pU zusätzlich vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der alternativen Vergleichstherapie nicht näher betrachtet, da der Argumentation des pU zur Notwendigkeit dieser Vergleichstherapie nicht gefolgt wird.

Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (Kodierung D)

In Modul 4D wurden keine indirekten Vergleiche aus randomisierten kontrollierten Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

In den 4 vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

In den 4 vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) wurde jeweils nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da in den 4 vom pU betrachteten Indikationen (Kodierungen A bis D) keine relevanten Studien im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Dapagliflozin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation soll sich laut pU auf 4 Indikationen beziehen:

- A Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird (Bezeichnung: Dapagliflozin-Monotherapie).
- B Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin).
- C Patienten, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen).
- D Patienten, deren Blutzucker unter Insulin ohne oder mit bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika (OAD) nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Insulin). Diese Patientengruppe wird wiederum aufgespalten in Teilpopulation D1 (mit 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika) und Teilpopulation D2 (ohne weitere orale Antidiabetika).

Die Aufteilung in Indikationen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Anwendungsgebiet ab. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich, zu denen der pU aber keine Angaben macht (z. B. DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga, Metformin + Sulfonylharnstoff).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht durch mögliche Gewichtszunahmen sowie das Auftreten von Hypoglykämien 2 therapeutische Lücken. Diese soll Dapagliflozin schließen können. Darüber hinaus könne Dapagliflozin den Blutdruck und Insulinverbrauch senken.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt eine IMS-Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation in den 4 Indikationen zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS-Health

erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten im Jahr 2011 in Deutschland. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen. Um den IMS-Datensatz zu validieren, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzdaten mit denen in der Publikation von Hoffmann et al. aus dem Jahr 2011 [21]. Angesichts der hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS-Disease-Analyse-Studie aus.

Um die GKV-Zielpopulation zu berechnen, berücksichtigt der pU folgende Faktoren im IMS-Datensatz:

- a) Alter zwischen 18 und 74 Jahre
- b) Patienten, die nicht an moderater oder schwerer Niereninsuffizienz leiden
- c) Anteil der GKV-Versicherten

Den IMS-Datensatz grenzt der pU durch das Alter und die Nierenfunktion ein, da die Fachinformation die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten um Alter von 75 Jahren und älter ausdrücklich nicht empfiehlt [3]. Darüber hinaus schließt er jedoch GLP-1-Agonisten ohne Begründung vom IMS-Datensatz aus.

Für die Monotherapie nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle und einer gleichzeitigen Kontraindikation von Metformin ein anderes orales Antidiabetikum gegeben wird. Dazu zitiert er die „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [5].

Analog geht der pU für die 2 Indikationen „Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin“ und „Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen“ davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin bzw. Sulfonylharnstoff zusätzlich ein zweites orales Antidiabetikum gegeben wird.

Für die Kombinationstherapie mit Insulin nimmt der pU analog an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels einer Insulinkombinationstherapie oder -monotherapie ein weiteres orales Antidiabetikum gegeben wird. Daraus ergeben sich eine 3er- oder 4er-Insulinkombination für die Teilpopulation D1 sowie eine 2er-Insulinkombination für die Teilpopulation D2.

Unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren berechnet der pU schrittweise die Anzahl der Patienten, die im IMS-Datensatz mit einer oralen antidiabetischen Monotherapie, aber nicht Metformin (für die Monotherapie), mit einer 2er-Kombination (Metformin + OAD für die Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin, Sulfonylharnstoff + OAD für die Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen), mit einer 3er- und 4er-Insulinkombination (Insulin + 2 oder 3 OAD für die Teilpopulation D1) sowie mit einer 2er-

Insulinkombination (Insulin + OAD für die Teilpopulation D2) behandelt wurden und rechnet die Daten für Deutschland hoch.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU kann aus Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	A	B	C ^a	D1	D2	Weitere Indikationen laut Fachinformation	
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	221 377	468 707	35 889	94 500	75 641	X	
					170 141		
	896 114						
	896 114 + X						
a: In diesem Indikationsgebiet wird die Gruppe an Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, als relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung angesehen (siehe Abschnitt 2.7.1.3). Zu dieser Gruppe macht der pU jedoch keine aussagekräftigen Angaben. X: Zahlen im Dossier nicht vorhanden GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer							

Bewertung des Instituts

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar und plausibel. Über die IMS-Daten wird jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder ausgewiesen noch diskutiert. Die vom pU angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den 4 Indikationen sind in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.

Die Alters- und Nierenfunktionsbeschränkung erscheint plausibel. Die Patientenzahlen für die „Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin“ und „Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen“ überschneiden sich bei der 2er-Kombination Metformin + Sulfonylharnstoff. Damit die mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelten Patienten nicht doppelt berechnet werden, verrechnet der pU sie anteilig in den 2 Indikationen. Er legt hierfür das Verhältnis der Verordnung von der Metformin- und Sulfonylharnstoff-Monotherapie zugrunde. Analog verfährt der pU bei Patienten in der Teilpopulation D2. Für sonstige Indikationen erfolgt keine ähnliche Aufteilung. Die Aufteilung wird zwar vom pU unzureichend begründet, ist jedoch in ihrer Größenordnung plausibel.

Zu bedenken ist, dass die Aufteilung in 4 Indikationen nicht das komplette Anwendungsgebiet abdeckt. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich, zu denen der pU aber keine Angaben macht (z. B. DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga, Metformin + Sulfonylharnstoff). Weiterhin werden GLP-1-Agonisten ohne Begründung vom IMS-Datensatz ausgeschlossen, was sich

nicht nachvollziehen lässt, weil sie zu den blutzuckersenkenden Arzneimitteln gehören. Daher kann die gesamte Anzahl der Zielpopulation höher liegen als vom pU angegeben.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet, dass die Prävalenz und Inzidenz in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin für alle 4 vom pU betrachteten Indikationen auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt der pU weitere Vergleichstherapien dar, welche in dieser Bewertung jedoch nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.7.1).

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Dapagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass täglich 1 Tablette Dapagliflozin eingenommen wird. Diese Angaben sind korrekt. Für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin gibt der pU ausschließlich die defined daily doses (DDD) an, jedoch keine zugelassenen Dosierungen nach Fach- und Gebrauchsinformation.

Weiterhin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied ($-11,78$ IE für die Teilpopulation D1 und $-7,49$ IE für die Teilpopulation D2) von den Jahrestherapiekosten ab. Der pU führt als Begründung an, dass in den Behandlungs-Armen inklusive Dapagliflozin in der Studie 1690C00006 nach 48 Wochen durchschnittlich $-11,78$ IE Insulin bzw. $-7,49$ IE Insulin weniger appliziert wurden. Dieser Abzug kann nicht nachvollzogen werden. Zum einen sind die Angaben des pU bezüglich der Insulinreduktion inkonsistent. So gibt er eine Reduktion von $11,78$ IE auf S. 59 aber $7,20$ IE auf S. 60 Modul 3D an. Zum anderen wird die Studie 1690C00006 als nicht relevant erachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.4). Darüber hinaus sieht die Fach- und Gebrauchsinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vor [3].

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Dapagliflozin stellt der pU korrekt dar: 191,35 € nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung à 98 Tabletten (Stand: Lauer-Taxe am 15.12.2012). Am 01.01.2013 wurde der Preis geringfügig erhöht.

Die Kostendarstellungen für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin sind unvollständig, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb. Darüber hinaus gibt der pU zwar an, für jeden Wirkstoff die größte Packung ausgewählt zu haben; dies trifft für die Insulinpackung jedoch nicht zu. Allerdings sind die Kostenangaben in ihrer Größenordnung plausibel, auch wenn eine leichte Überschätzung vorliegt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU ausführlich und für Dapagliflozin, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) nachvollziehbar dar. Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation diese bei Insulin-Injektion nicht regelhaft vorsieht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 712,93 bis 713,43 € (je nach Häufigkeit der Nierenfunktionskontrolle) nachvollziehbar.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient weichen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab, da unter anderem kein Rabatt gemäß § 130a SGB V abgezogen wird.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet einen kleinen Versorgungsanteil vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Therapiehinweise, Leitlinien, insbesondere Disease-Management-Programme und Leitsubstanzquoten. Werden die Quoten vollkommen erreicht, so bleibt nach Darstellung des pU nur ein Anteil von ca. 11 % für orale Antidiabetika außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation in den 4 Indikationen sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Die Aufteilung in Indikationen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Anwendungsgebiet ab. Daher kann die gesamte Anzahl der Zielpopulation höher liegen als die Angaben des pU.

Für die IMS-Daten wird die vorhandene statistische Unsicherheit weder ausgewiesen noch diskutiert. Im Hinblick auf das Dossier von Linagliptin aus dem Jahr 2011 ist darauf hinzuweisen, dass sich eine Inkonsistenz über die Zahl der hochgerechneten diagnostizierten Typ-2-Diabetiker auf Grundlage der IMS-Disease-Analyzer-Studie zeigt (5 544 337 im Dossier Linagliptin versus 6 639 196 im zu bewertenden Dossier) [22]. Der Unterschied lässt sich nur zum Teil durch den verschiedenen Bezugszeitraum erklären (November 2009 bis Oktober 2010 im Dossier Linagliptin versus das Jahr 2011 im zu bewertenden Dossier).

Die Kosten von Dapagliflozin stellt der pU korrekt dar. Die Kostendarstellung für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimепirid) sowie Insulin ist unvollständig. Die Angaben der Jahrestherapiekosten pro Patient weichen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Im Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Dapagliflozin und von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungsstatus dar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in den Modulen 3A-D jeweils in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Der pU zitiert in Abschnitt 3.4.1 jeweils die Abschnitte 4.1 bis 4.5 der Fachinformation. Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich in anderen Abschnitten der Fachinformation befinden (z. B. Maßnahmen bei Überdosierung), werden vom pU an dieser Stelle nicht erwähnt.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR (European Public Assessment Report) ergeben. Da der EPAR zu Dapagliflozin keinen Anhang IV enthält [23], wurden vom pU zu diesem Abschnitt (in Modul 3A-D) keine entsprechenden Angaben gemacht.

In Abschnitt 3.4 werden die Inhalte des Risk-Management-Plans inhaltlich kurz zusammengefasst. Aus dieser Zusammenfassung gehen jedoch wesentliche Inhalte der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht hervor (konkrete Umsetzung kritischer

Überwachungsmaßnahmen in bereits geplanten / laufenden Studien). An dieser Stelle wäre eine detaillierte Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen wünschenswert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als [3]:

- **Monotherapie:** wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird,
- **Add-on-Kombinationstherapie:** in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird die Anwendung von Dapagliflozin für die folgenden Patientengruppen nicht empfohlen. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht betrachtet:

- Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73m²) oder
- Patienten, die bei Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin 75 Jahre und älter sind oder
- Patienten, die Schleifendiuretika bekommen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7: Zusammenfassung – Dapagliflozin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Dapagliflozin-Monotherapie (A ^a)	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (B ^a)	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen ^b (C ^a)	Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin und 1 bis 2 weiteren oralen Antidiabetika (Teilpopulation D1 ^a)	Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	Zusatznutzen nicht belegt
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin allein (Teilpopulation D2 ^a)	Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	Zusatznutzen nicht belegt
Dapagliflozin in Kombination mit weiteren oralen Antidiabetika (z. B. DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga)	keine festgelegt	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Kodierung im Dossier des pU b: In diesem Indikationsgebiet wird die Gruppe an Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, als relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung angesehen. Diese Fragestellung wurde vom pU jedoch nicht bearbeitet, sodass auch für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt ist. DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Da der Zusatznutzen für keine der 4 vom pU untersuchten Indikationen belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Für die Monotherapie gibt der pU 221 377 GKV-Versicherten in der Zielpopulation an, für die Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin 468 707, für die Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen 35 889 und für die Kombinationstherapie mit Insulin 170 141. Diese Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer

Größenordnung plausibel. Die Aufteilung in 4 Indikationen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Anwendungsgebiet ab. Daher kann die gesamte Anzahl der GKV-Zielpopulation höher liegen als vom pU angegeben.

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikationen	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Dapagliflozin	Dapagliflozin-Monotherapie	221 377	Die Angaben sind in den 4 vom pU betrachteten Indikationen nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch wird die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend abgebildet.
Dapagliflozin + Metformin	Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin	468 707	
Dapagliflozin + Sulfonylharnstoff	Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen ^b	35 889	
Dapagliflozin + Insulin + bis zu 2 OAD	Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Insulin	170 141 (D1: 94 500, D2: 75 641)	
Weitere Therapiekombinationen laut Fachinformation	Weitere Indikationen laut Fachinformation	Keine Angabe vom pU	
<p>a: Angaben des pU b: In diesem Indikationsgebiet wird die Gruppe an Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, als relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung angesehen (siehe Abschnitt 2.7.1.3). Zu dieser Gruppe macht der pU jedoch keine aussagekräftigen Angaben. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Angaben des pU über Jahrestherapiekosten pro Patient von Dapagliflozin sind nachvollziehbar. Dagegen weichen die Angaben zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab, da unter anderem der Rabatt gemäß § 130a SGB V keine Berücksichtigung findet.

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts	
Dapagliflozin-Monotherapie			Die Angaben des pU über Jahrestherapiekosten pro Patient von Dapagliflozin sind nachvollziehbar. Dagegen weichen die Angaben über Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab.	
Dapagliflozin	bezogen auf die Monotherapie	712,93–713,43		
Sulfonylharnstoff ^b		69,29–89,96		
Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin				
Dapagliflozin + Metformin	bezogen auf die Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Metformin	778,79–779,29		
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		135,40–156,57		
Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen				
Dapagliflozin + Sulfonylharnstoff ^b	bezogen auf die Kombinationstherapie Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen	782,22–803,39		
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		135,40–156,57		
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin und 1 bis 2 weiteren oralen Antidiabetika (Teilpopulation D1)				
Dapagliflozin + Insulin + 1 bis 2 OAD	bezogen auf die Teilpopulation D1	1329,18 + Kosten für 1 bis 2 OAD		
Humaninsulin + (Metformin)		738,70 (+ 66,39)		
Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin ohne weitere orale Antidiabetika (Teilpopulation D2)				
Dapagliflozin + Insulin	bezogen auf die Teilpopulation D2	1373,87		
Humaninsulin + (Metformin)		738,70 (+ 66,39)		
Weitere Indikationen laut Fachinformation				
Weitere Therapiekombinationen laut Fachinformation	bezogen auf weitere Indikationen laut Fachinformation	keine Angabe vom pU.		
a: Angaben des pU b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimpirid zu verstehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle vier Anwendungsgebiete gleichermaßen.

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich 10 mg Dapagliflozin (Forxiga®) als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei der Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem SU, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken. Dapagliflozin kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance (CrCl) <60 mL/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] <60 mL/min/1,73 m²) und Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen, die bei guter Verträglichkeit auf 10 mg erhöht werden kann.

Bei Patienten ≥65 Jahre sollten die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten ≥75 Jahren wird nicht empfohlen.

Entsprechend wurden bei der Darstellung und Ermittlung der Zielpopulation die Punkte Nierenfunktionsstörung und Alter ≥ 75 Jahre berücksichtigt.

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Dapagliflozin sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Die Anwendung von Dapagliflozin im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel wird nicht empfohlen.

Besondere Warnhinweise bestehen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, für Patienten mit Leberfunktionsstörung und für ältere Patienten (s.o.). Weitere besondere Warnhinweise betreffen die Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und / oder Störungen des Elektrolythaushalts, Harnwegsinfektionen, Herzinsuffizienz sowie die Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden oder einen erhöhten Hämatokrit haben. Patienten mit der

seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glukose im Harn bei Patienten, die Forxiga einnehmen, positiv aus. Dapagliflozin wurde in Kombination mit DPP-4i oder in Kombination mit GLP-1-Analoga nicht untersucht.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind für Insulin und insulinotrope Wirkstoffe beschrieben (s.o.) sowie für Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika) beschrieben, deren diuretischer Effekt durch Dapagliflozin verstärkt werden kann, was das Risiko für eine Dehydrierung und eine Hypotonie erhöhen kann.

Über die im EU Risk-Management-Plan dargestellten und im EPAR beschriebenen, routinemäßigen Risikominimierungs-Maßnahmen hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. (Für weitere Informationen siehe Module 3).

6 Literatur

1. 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). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
3. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 14.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 28.02.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
6. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4(1): 32-64.
7. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333(9): 541-549.
8. Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. Clin Ther 2003; 25(3): 890-903.
9. Heumann. Glibenclamid 3,5 Heumann: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 31.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

10. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Metforminhydrochlorid+Saxagliptin (Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten) (Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 14.11.2012 [Zugriff: 01.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-171/2012-11-14_Modul3A_Komboglyze.pdf.
11. Novo Nordisk. Actraphane: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 20.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Novo Nordisk. NovoRapid: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 20.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-B-035 [unveröffentlicht]. 2012.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Bundesanzeiger 2008; 60(112): 2746.
15. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes: Langfassung; Konsultationsfassung; Version 1.0 [online]. 29.08.2012 [Zugriff: 28.02.2013]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf>.
16. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
17. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 21.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
19. Iansavichene AE, Sampson M, McGowan J, Ajiferuke ISY. Should systematic reviewers search for randomized, controlled trials published as letters? Ann Intern Med 2008; 148(9): 714-715.

20. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Search filter precision can be improved by NOTing out irrelevant content. AMIA Annu Symp Proc 2011; 2011: 1506-1513.
21. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28(8): 919-923.
22. Boehringer Ingelheim. Linagliptin (Trajenta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 28.09.2011 [Zugriff: 01.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-24/2011-09-28_Modul3A_Linagliptin.pdf.
23. European Medicines Agency. Forxiga: European public assessment report [online]. 18.09.2012 [Zugriff: 15.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter 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
Fritsche, Andreas	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?