

IQWiG-Berichte – Nr. 164

## **Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin)**

### **Addendum**

Auftrag: A13-18  
Version: 1.0  
Stand: 29.04.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

24.04.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-18

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Natalia Wolfram
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Vergleich Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin: Studie         D1690C00004 .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Datenquellen für die bewertete Studie .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>12</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie D1690C00004 .....</b>	<b>13</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin).....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin).....	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin).....	8
Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1690C00004 ( <i>Full analysis set</i> , RMA, Gesamtpopulation).....	13
Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1690C00004 ( <i>Full analysis set</i> , Gesamtpopulation) .....	14

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMA	Repeated measures analysis
vs.	versus

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.04.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A12-18 (Nutzenbewertung von Dapagliflozin [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Dapagliflozin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 05.04.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich um Daten zur Studie D1690C00004 (Vergleich Dapagliflozin / Metformin vs. Glipizid / Metformin). Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten, sie wurde jedoch vom IQWiG nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die Vergleichstherapie (Glipizid) nicht der vom G-BA vorab festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid oder Glibenclamid) entsprach.

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung der Studie D1690C00004 lautet wie folgt:

„Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob ein Zusatznutzen mit der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studie und deren Analysen zu Dapagliflozin / Metformin versus Glipizid / Metformin für Dapagliflozin / Metformin belegt ist.“

Im nachfolgenden Kapitel 2 wird die Studie D1690C00004 auftragsgemäß dargestellt und bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Dapagliflozin ist gemäß Fachinformation bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Monotherapie oder Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin indiziert [2].

Die Studie D1690C00004 fällt in den Teilbereich „Kombination mit Metformin“ (Dapagliflozin in Kombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, Modul 4B des ursprünglichen Dossiers zu Dapagliflozin [3]). Das Ziel des vorliegenden Addendums ist daher die Bewertung des Zusatznutzens des Wirkstoffes Dapagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin anhand der Studie D1690C00004.

Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für die Frage, ob Glipizid in der Studie D1690C00004 zulassungskonform eingesetzt wurde, die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angefragt und herangezogen [4].

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

### 2.1 Vergleich Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin: Studie D1690C00004

Die Studie D1690C00004 ist für die Bewertung einer Therapie von Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin nicht geeignet. Dies ist insbesondere begründet durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin) als auch im Kontrollarm (Glipizid). Diese nicht zulassungskonforme Anwendung der Therapien führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar sind. Dies betrifft insbesondere die Ergebnisse zur Blutzuckersenkung und zu Hypoglykämien.

Nachfolgend wird die Studie D1690C00004 näher beschrieben. In Tabelle 1 ist das Design der Studie D1690C00004 in der Übersicht dargestellt. In Tabelle 2 werden die in der Studie D1690C00004 verwendeten Interventionen beschrieben.

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1690C00004	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit maximal einem anderen oralen Antidiabetikum	Dapagliflozin + Metformin (N = 406) Glipizid + Metformin (N = 408)  Davon Zielpopulation <sup>b</sup> : Dapagliflozin + Metformin (n = k. A.) Glipizid + Metformin (n = 354)  Davon Dossierpopulation <sup>c</sup> : Dapagliflozin + Metformin (n = 318) Glipizid + Metformin (n = 354)	Screening: 2 Wochen Enrolment: 1 Woche Dosis-Stabilisierung: 8 Wochen Lead-in: 2 Wochen Hauptbehandlung: 52 Wochen Verlängerungsphase I: 52 Wochen Verlängerungsphase II: 104 Wochen Follow-up Phase: 3 Wochen	95 Studienzentren in 10 Ländern in Europa, Südafrika und Lateinamerika 03/2008 – 12/2010 Verlängerungsphase II läuft noch	Primär: HbA1c-Veränderung von Studienanfang bis Woche 52 Sekundär: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Relevante Population für die Bewertung: (1) Patienten, die bei Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin jünger als 75 Jahre sind und (2) Patienten ohne moderate bis schwere Störung der Nierenfunktion (definiert als Kreatininclearance &lt; 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate &lt; 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und (3) Patienten, die keine Schleifendiuretika erhalten.</p> <p>c: Die vom pU herangezogene Population für die Bewertung setzte sich wie folgt zusammen: Patienten der Zielpopulation abzüglich der Patienten des Dapagliflozinarms, deren Dapagliflozin-Dosis zum Ende der Titrationsphase unter 10 mg lag.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
D1690C00004	Dapagliflozin 2,5, 5 oder 10 mg 1 mal täglich Placebo für Glipizid	Placebo für Dapagliflozin Glipizid 5, 10, oder 20 mg 1 oder 2 mal täglich	Metformin <sup>b</sup> 1500, 2000, 2500 mg täglich
Blutzuckerzielwert:			
Die Dosis von Dapagliflozin oder Glipizid wurde in den ersten 18 Wochen in 3-wöchigen Intervallen erhöht, solange die Nüchternblutglukosewerte über > 110 mg/dl lagen <sup>a</sup> oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Nach Ermessen des Prüfarztes konnte auf eine Dosiserhöhung verzichtet werden, falls bei einem Patienten ein Risiko für Hypoglykämie bestand.			
a: Unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfzentrum			
b: Standardisierung der Metformin-Dosis nach vorgegebenem Schema in der Dosis-Stabilisierungs- bzw. Lead-in-Phase, siehe auch nachfolgender Text.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

### Studiendesign

Bei der Studie D1690C00004 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. Untersucht werden sollten Patienten, deren Blutzucker trotz einer Therapie mit Metformin allein in einer täglichen Dosis  $\geq 1500$  mg unzureichend kontrolliert war. Für den Studieneinschluss waren Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $> 6,5$  % bis  $\leq 10$  % geeignet.

Die Studie umfasste eine 2-wöchige *Screening*-Periode, 1-wöchige *Enrolment*-Phase, eine 8-wöchige Phase für Stabilisierung der Metformin-Dosis, eine 2-wöchige *Lead-in* Phase mit Placebo und Metformin-Gabe sowie eine Behandlungsphase. Die Behandlungsphase setzte sich aus einer Hauptbehandlungsphase (die ersten 52 Wochen, davon Titrationsphase 18 Wochen), einer Verlängerungsphase I (weitere 52 Wochen) und einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen, laut Aussagen des pU noch laufend) zusammen. Die Gesamttherapiedauer betrug 208 Wochen.

Das Patientenkollektiv wurde während der *Enrolment*-Phase aus mehreren Patientenpopulationen rekrutiert:

- Patienten unter einer Metformin-Monotherapie in einer Dosis  $\geq 1500$  mg täglich (Gruppe 1)
- Patienten unter einer Metformin-Monotherapie in einer Dosis  $< 1500$  mg täglich (Gruppe 2)
- Patienten unter einer Therapie aus Metformin beliebiger Dosis in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum. Dabei durfte die Dosis des anderen Antidiabetikums die Hälfte der maximal zugelassenen Dosis nicht überschreiten (Gruppe 3).

Patienten der Gruppe 1 gingen direkt im Anschluss an die *Enrolment*-Phase in die Lead-in-Phase über. Die jeweilige Metformin-Dosis dieser Patienten wurde dabei in Abhängigkeit von der Dosis zu Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg oder 2500 mg täglich festgelegt. Teilweise wurde die vorbestehende Dosis dabei gesenkt (z. B. von 1700 mg täglich auf 1500 mg täglich).

Die Dosis Stabilisierung Phase war für die Patienten der Gruppe 2 und 3 vorgesehen. Während dieser Studienperiode wurde die aktuelle Dosis von Metformin wie folgt angepasst: Die Patienten, die < 1500 mg Metformin als Monotherapie erhalten hatten (Gruppe 2), wurden auf 1500 mg täglich umgestellt. Die Patienten, die Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum erhalten hatten, mussten ihr anderes orales Antidiabetikum absetzen. Die Metformin-Dosis wurde in Abhängigkeit von der Dosis zu Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg oder 2500 mg täglich festgelegt. Eine Dosisenkung fand nach diesem Schema bei Patienten mit einer Metformin-Dosis > 2500 mg statt.

Der angewendete Algorithmus zur Patientenselektion und zur Dosisfindung von Metformin war darauf angelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin in Dosis  $\geq 1500$  mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle haben. Er war jedoch nicht dazu geeignet sicherzustellen, dass Patienten eingeschlossen und dann behandelt wurden, die trotz maximal tolerierter Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatten. Denn zum einen wurden Patienten mit weniger als 50 % der maximal zugelassenen Dosis in die Studie eingeschlossen (ca. 15 % der Patienten). Zum anderen wurde die Metformin-Dosis vor Studienbeginn teilweise reduziert, obwohl offenbar eine höhere Dosis vorher toleriert wurde.

Bei der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin folgende Studienmedikationen: Dapagliflozin 2,5 mg 1-mal täglich oder Glipizid 5 mg 1-mal täglich mit jeweils Placebogabe der anderen Medikation.

Die Dosis von Dapagliflozin wurde in den ersten 18 Wochen der Hauptbehandlungsphase in Intervallen von 3 Wochen von 2,5 mg auf 5 mg und von 5 mg auf 10 mg hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde.

Die Dosis von Glipizid wurde in den ersten 18 Wochen der Hauptbehandlungsphase in Intervallen von 3 Wochen von 5 mg auf 10 mg und von 10 mg auf 20 mg hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde.

In beiden Behandlungsgruppen konnte auf eine Dosiserhöhung verzichtet werden, falls bei einem Patienten ein Risiko für Hypoglykämie bestand.

Die beschriebenen Vorgaben für die Dosierungen sind weder für Dapagliflozin noch für Glipizid zulassungskonform und führen dazu, dass die Studienergebnisse nicht interpretierbar sind.

Die regelhafte Dosierung von Dapagliflozin beträgt laut Fachinformation [2] 10 mg täglich. Eine Titration ist nicht vorgesehen, und das Vorgehen in der Studie D1690C00004 daher nicht zulassungskonform. Dadurch können die Ergebnisse zur Blutzuckersenkung sowie zu dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen verfälscht worden sein. Darüber hinaus entspricht auch eine Behandlung mit einer Dosis unter 10 mg täglich nicht der Zulassung. Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird zwar eine Dosisreduktion auf 5 mg täglich empfohlen. Solche Patienten wurden aber explizit aus der Studie D1690C00004 ausgeschlossen.

Auch die Titration im Glipizid-Arm war nicht zulassungskonform. Die Titrationsstufe für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg war, betrug 10 mg (von 10 mg auf 20 mg). Die Dosisanpassung soll aber laut Fachinformation Glipizid in Stufen von 2,5 mg bis 5 mg erfolgen [4]. Durch diese deutliche Dosiserhöhung von 50 % auf 100 % der Maximaldosis können starke Blutzuckersenkungen und in Folge Hypoglykämien entstehen, die bei einer vorsichtigeren (und zulassungskonformen) Titration ggf. nicht auftreten. Überdies ist auch unklar, ob bei Patienten, die für eine 20 mg-Dosis wegen einer Hypoglykämie nicht geeignet waren, nicht mit 15 mg Glipizid der Blutzucker weiter hätte gesenkt werden können, ohne dass Hypoglykämien auftreten.

Insgesamt wurde damit im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung hierfür die Dosis titriert und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt, während im Glipizid-Arm die Titration nicht zulassungskonform und zu falsch durchgeführt wurde.

Grundsätzlich ist es zwar sinnvoll, dass in der Studie nicht nur für den Glipizidarm, sondern auch für den Dapagliflozinarm ein konkretes Blutzuckerziel vorgegeben war (siehe auch Dossierbewertung A12-11 zu Linagliptin [5]). Das konkrete Vorgehen in der Studie sollte jedoch der Behandlungsrealität entsprechen (angemessene Titration; falls dies mit dem jeweiligen Wirkstoff möglich ist, Eskalation durch Ergänzung eines weiteren Wirkstoffs oder Therapiewechsel).

Ergänzend ist anzumerken, dass das vorgegebene Blutzuckerziel sehr niedrig war (Nüchternblutglukose  $\leq 110$  mg/dl). Aktuelle Leitlinien empfehlen aufgrund der Studienergebnisse zur normnahen Blutzuckersenkung [6] eine normnahe Blutzuckersenkung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, und grundsätzlich sollen Zielwerte unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden [7,8]. Eine solche individuelle Anpassung war in der Studie D1690C00004 nicht vorgesehen.

### **Gesamtpopulation vs. Zielpopulation vs. Dossierpopulation**

Laut Fachinformation von Dapagliflozin wird die Anwendung von Dapagliflozin für die folgenden Patientengruppen nicht empfohlen:

- Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 60ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder
- Patienten, die bei Therapiebeginn 75 Jahre oder älter sind oder
- Patienten, die Schleifendiuretika erhalten

Solche Patienten wurden in die Studie D1690C00004 jedoch eingeschlossen. In seinem Dossier gibt der pU daher folgerichtig an, dass er die oben genannten Gruppen aus der Studienpopulation ausgeschlossen hat und bei der Bewertung nicht berücksichtigt. Bei näheren Betrachtung dieser Population fällt allerdings auf, dass die Zahl der Patienten in den Gruppen nach Ausschluss dieser Patienten unausgewogen ist [(n = 318) in der Gruppe Dapagliflozin + Metformin; (n = 354) in der Gruppe Glipizid + Metformin]. Aus den ergänzenden Analysen des pU geht hervor, dass der pU zusätzlich zu den Patienten, die den oben genannten Kriterien entsprechen, auch solche ausgeschlossen hat, deren Dapagliflozin-Dosis zum Ende der Titrationsphase 2,5 mg oder 5 mg betrug, obwohl er dies im Dossier selbst nicht beschrieben hat. Aus den vorhandenen Angaben kann abgeleitet werden, dass sich der Anteil dieser Patienten in einem Bereich von etwa 10 bis über 15% bewegt. Durch dieses Vorgehen sind die Behandlungsgruppen nicht mehr vergleichbar, d. h. die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm ist nicht mehr gegeben. Für die tatsächliche Zielpopulation hat der pU keine Auswertungen vorgelegt.

### **Charakteristika der Population**

In Tabelle 3 sind mangels Daten für die Zielpopulation die Charakteristika der Gesamtpopulation der Studie D1690C00004 dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich –  
Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin)

Gruppe	Dapagliflozin+Metformin	Glipizid+Metformin
N <sup>a</sup>	400	401
Alter [Jahre]: MW (SD)	58,1 (9,4)	58,6 (9,8)
Geschlecht w / m [%]	44,8 / 55,3	45,1 / 54,9
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	6,1 (4,6)	6,6 (5,9)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]:		
□ MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
□ Min / Max	6,2 / 11,6	5,7 / 10,3
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]		
□ < 8,0 %	262 (65,5)	246 (61,3)
□ ≥ 8,0 % bis < 9,0 %	103 (25,8)	104 (25,9)
□ ≥ 9,0 %	35 (8,8)	51 (12,7)
Vorbehandlung mit Metformin zu Studienbeginn [n (%)]		
□ Monotherapie < 1500 mg täglich	34 (8,4)	37 (9,1)
□ Monotherapie ≥ 1500 mg täglich	231 (56,9)	238 (58,3)
□ OAD + Metformin < 1500 mg täglich	19 (4,7)	28 (6,9)
□ OAD + Metformin ≥ 1500 mg täglich	122 (30,0)	104 (25,5)
□ keine OAD	0 (0,0)	1 (0,2)
□ Tägl. Metformin-Dosis beim Enrolment [mg]: MW (SD)	1754,7 (474,6)	1756,1 (527,5)
□ Tägl. Metformin-Dosis bei Randomisierung [mg]: MW (SD)	1892,9 (400,9)	1898,3 (413,3)
Ethnische Gruppe [n (%)]		
□ Kaukasisch	327 (81,8)	323 (80,5)
□ Asiatisch	27 (6,8)	34 (8,5)
□ Schwarz / afroamerikanisch	26 (6,5)	24 (6,0)
□ andere	20 (5,0)	20 (5,0)
a: Basierend auf der <i>Full analysis set</i> -Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem Endpunkt-Wert zu Studienanfang und mindestens einem Wert in der Behandlungsphase). MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus		

Zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation bestanden keine maßgeblichen Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Herkunft, Dauer der Erkrankung oder HbA1c-Wert zu Studienbeginn. Die Patienten waren im Mittel ca. 58 Jahre alt, Der Anteil der Frauen lag bei ca. 45%. Die Erkrankungsdauer betrug knapp über 6 Jahre. An der Studie haben überwiegend Patienten kaukasischer Herkunft teilgenommen.

Der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag zum Studienbeginn im Mittel bei 7,7 %. Trotz einer definierten Grenze für HbA1c-Wert ( $> 6,5$  %) wurden in die Studie Patienten eingeschlossen, deren HbA1c-Wert 6,2% (Dapagliflozin-Gruppe) oder sogar 5,7 % (Glipizid-Gruppe) betrug. Bei ca. 63 % der Patienten lag der HbA1c-Wert unter  $< 8,0$ % (65,5 % in der Dapagliflozin-Gruppe und 61,3 % in der Glipizid-Gruppe; nur Daten zur Gesamtpopulation). Wie viele Patienten einen Ausgangswert von unter 7 % hatten, ist den vorliegenden Unterlagen nicht zu entnehmen. Laut Protokollvorgaben sollte die Rekrutierung der Patienten mit einem HbA1c-Wert zwischen  $> 6,5$  % und  $< 7$  % gestoppt werden, sobald die Kohorte dieser Patienten in der Gesamtpopulation ca. 25 % betrug. Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.

### **Zusammenfassung**

Durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe in beiden Studienarmen sind die Ergebnisse potenziell verfälscht und nicht interpretierbar. Darüber hinaus wurden in die Studie auch Patienten eingeschlossen, für die Dapagliflozin nicht zugelassen ist. Die vom pU vorgelegten Analysen zur Adressierung dieses Problems sind ungeeignet. Überdies ist fraglich, bei wie vielen Patienten eine maximal tolerierbare Metformindosis verwendet wurde und bei wie vielen Patienten eine Therapieeskalation wegen unzureichender Blutzuckereinstellung überhaupt notwendig war.

Insgesamt ergibt sich aus der Studie D1690C00004 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin gegenüber Glipizid+Metformin.

Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 sind im Anhang A ergänzend dargestellt.

## 2.2 Datenquellen für die bewertete Studie

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomised, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone: study D1690C00004; 52-week clinical study report errata list [unveröffentlicht]. 2010.

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone: report for the 52-week short-term treatment period; study D1690C00004; 52-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone: report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week long-term extension period I; study D1690C00004; 104-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone: report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week long-term extension period I; study D1690C00004; 104-week clinical study report errata list [unveröffentlicht]. 2012.

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Additional analyses of endpoints and subgroups for study: a 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone [unveröffentlicht]. 2012.

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Additional analyses for study: a 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone [unveröffentlicht]. 2013.

Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015-2022.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 18.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-18\\_Dapagliflozin\\_Nutzenbewertung\\_35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf).
2. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 19.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/ 10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4B; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in add-on Kombination mit Metformin; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 24.04.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-203/2012-12-13\\_Modul4B\\_Dapagliflozin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-203/2012-12-13_Modul4B_Dapagliflozin.pdf).
4. Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-11\\_Linagliptin\\_Erneute\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_Absatz\\_5b\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-07\\_Rapid-Report\\_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf).
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364-1379.
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

## Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie D1690C00004

### Blutzuckersenkung: HbA1c

Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes (nach HbA1c-Wert zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte) während der 104-wöchigen Behandlungsphase der Studie D1690C00004 für die Gesamtpopulation. Die Auswertungen zur Veränderung des HbA1c-Wertes wurden mittels Repeated Measurement Analysen (RMA) (mixed models, adjustiert nach Baseline-Wert) durchgeführt. Abbildung 2 zeigt den Verlauf der absoluten HbA1c-Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt für die Gesamtpopulation. Entsprechende Daten lagen für die Zielpopulation nicht vor.

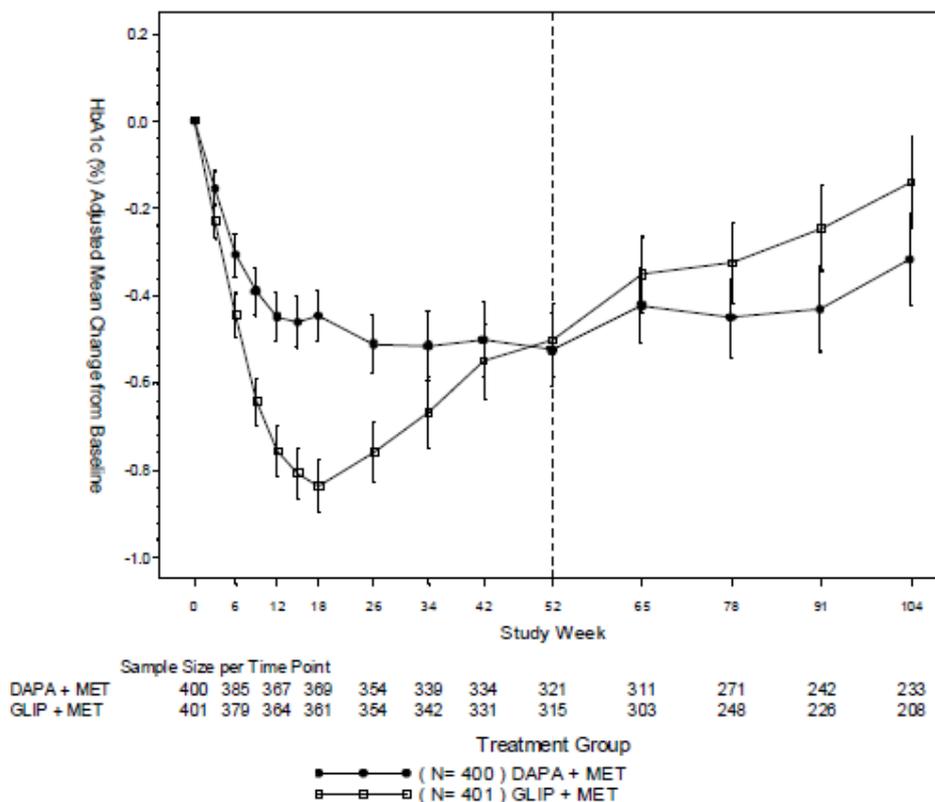


Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1690C00004 (Full analysis set, RMA, Gesamtpopulation).

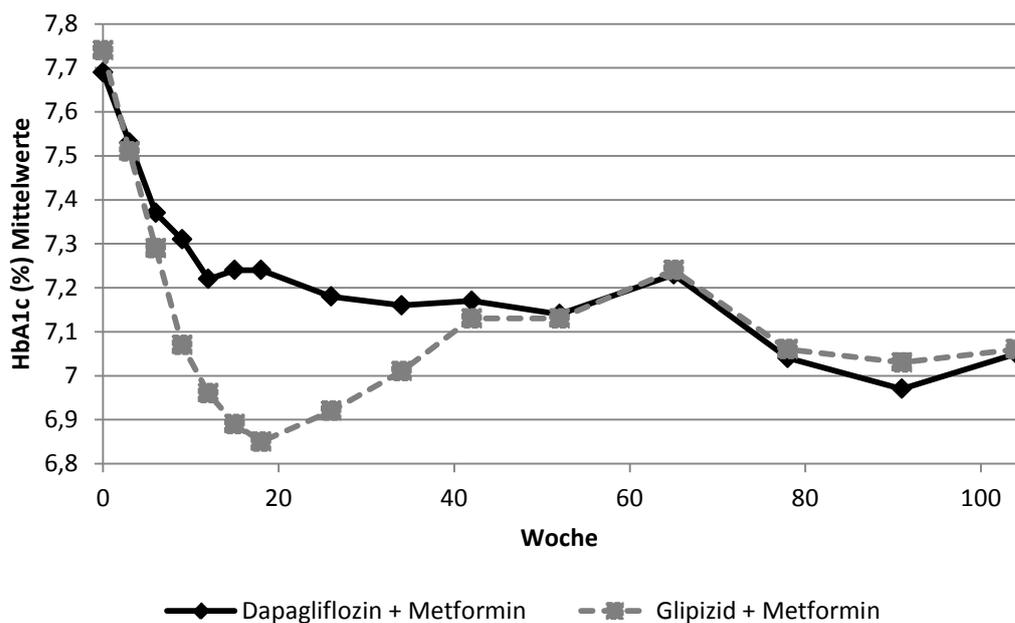


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1690C00004 (Full analysis set, Gesamtpopulation)

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich, dass in beiden Therapie-Gruppen während der Titrationsphase (erste 18 Wochen der Studie) der HbA1c-Wert sinkt.

Die Senkung des HbA1c-Wertes in der Dapagliflozin-Gruppe ist jedoch deutlich geringer ausgeprägt als in der Glipizid-Gruppe.

Ab der Woche 52 zeigen sich anhand der dargestellten Ergebnisse Unterschiede im Verlauf der Mittelwerte vs. Änderung des HbA1c-Wertes (der Verlauf der Mittelwerte gleicht sich in beiden Gruppen an, und die HbA1c-Werte sinken in beiden Gruppen auch noch in der 2. Studiehälfte, während die Kurven mit der Änderung des HbA1c-Wertes deutlich auseinander gehen und auch in beiden Gruppen einen Anstieg zeigen). Dieser Unterschied zwischen beiden Betrachtungen ist durch unterschiedliche Auswertungen zu erklären.

### Hypoglykämien

Zum zeitlichen Verlauf aller bestätigten Hypoglykämien (nicht nur Erstereignisse) und zur Gesamtzahl von Hypoglykämien hat der pU nur Angaben für die Dossierpopulation vorgelegt, die unabhängig von der generellen Eignung der Studie aus den in Abschnitt 2.1 genannten Gründen ungeeignet sind (kein randomisierter Vergleich). Für die Gesamtpopulation lagen keine Informationen zum zeitlichen Verlauf aller bestätigten Hypoglykämien vor.

### Weitere Endpunkte

Ergebnisse zur Mortalität sowie zu kardialen oder zerebralen Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen ableiten. Die Studie D1690C00004 war nicht darauf ausgerichtet, einen Vorteil oder die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin / Metformin gegenüber Glipizid / Metformin bei diesen relevanten Endpunkten abzuleiten. Aufgrund der oben beschriebenen Mängel im Studiendesign wären solche Daten allerdings auch nicht interpretierbar im Sinne einer zulassungskonformen Anwendung der Wirkstoffe.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie D1690C00004 nicht erhoben.

Die Angaben zu anderen unerwünschten Ereignissen (inklusive Harnwegsinfektionen, Infektionen des Genitalbereichs, schwerwiegende UE und andere) können aufgrund der nichtzulassungskonformen Anwendung der Wirkstoffe ebenfalls verzerrt sein.

Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 (104 Wochen) sind in der nachfolgenden Tabelle 4 der Vollständigkeit halber dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin		Glipizid+Metformin		Dapagliflozin vs. Glipizid
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	406	2 (0,5)	408	5 (1,2)	Peto OR <sup>b</sup> : 0,42 [0,10; 1,87] p = 0,289 <sup>c</sup>
<b>Kardiale Ereignisse<sup>d</sup></b>	406	12 (3,0)	408	11 (2,7)	RR <sup>b</sup> : 1,10 [0,49; 2,46] p = 0,866
<b>Zerebrale Ereignisse</b>					
Erkrankungen des Nervensystems <sup>e</sup>	406	9 (2,2)	408	5 (1,2)	RR <sup>b</sup> : 1,81 [0,61; 5,35] p = 0,291
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	nicht erhoben				

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin		Glipizid+Metformin		Dapagliflozin vs. Glipizid
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Hypoglykämien</b>					
Schwere Hypoglykämien <sup>f</sup>	406	0 (0,0)	408	3 (0,7)	0,14 [0,01, 2,77] p-Wert: k. A.
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dl) <sup>g</sup>	Für die Gesamtpopulation lagen keine Daten vor				
HbA1c- Veränderung	Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe vorhergehende Abbildungen				
<b>Harnwegs- Infektionen<sup>h</sup></b>	406	55 (13,5)	408	37 (9,1)	RR <sup>b</sup> : 1,49 [1,01; 2,21] p = 0,046
<b>Infektionen des Genitalbereichs<sup>h</sup></b>	406	60 (14,8)	408	12 (2,9)	RR <sup>b</sup> : 5,02 [2,75; 9,20] p < 0,001
<b>Störung der Nierenfunktion oder Nierenversagen<sup>h</sup></b>	406	25 (6,2)	408	18 (4,4)	RR <sup>b</sup> : 1,40 [0,77; 2,52] p = 0,289
<b>Volumenmangel</b>					
Hypotonie, Dehydratation, Hypovolämie <sup>h, i</sup>	406	6 (1,5)	408	7 (1,7)	RR <sup>b</sup> : 0,86 [0,29; 2,54] p = 0,852
<b>Neoplasien<sup>j</sup></b>	406	15 (3,7)	408	12 (2,9)	RR <sup>b</sup> : 1,26 [0,60; 2,65] p = 0,563
<b>Gesamtrate UE<sup>k</sup></b>	406	337 (83,0)	408	338 (82,8)	-
<b>Gesamtrate SUE<sup>k</sup></b>	406	51 (12,6)	408	62 (15,2)	RR <sup>b</sup> : 0,83 [0,59; 1,17] p = 0,291
<b>Therapieabbrüche wegen UE<sup>k</sup></b>	406	40 (9,9)	408	31 (7,6)	RR <sup>b</sup> : 1,30 [0,83; 2,03] p = 0,266

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin			Glipizid+Metformin			Dapagliflozin vs. Glipizid
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)		N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Ergänzender Endpunkt Körpergewicht</b>							
Gewichtsreduktion von mindestens 5% <sup>l</sup>	400	95 (23,8)		401	11 (2,8)		RR <sup>b</sup> : 8,66 [4,71; 15,91] p < 0,001
Änderung des Körpergewichts in kg <sup>m</sup>	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz:  p-Wert: k. A.
	400	88,4 (16,3)	-3,70 (0,2)	401	87,6 (17,0)	1,36 (3,8)	-5,1 (0,3) [-5,7, -4,4] p-Wert: k. A.
<p>a: Entspricht <i>Safety analysis set</i>-Population, sofern nicht anders angegeben. <i>Safety analysis set</i>-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation und für die Informationen zu Sicherheit der Behandlung vorlagen; Patienten, die eine andere als durch Randomisierung zugeordnete Medikation erhalten haben, wurden in der Gruppe der tatsächlich erhaltenen Medikation analysiert.</p> <p>b: Eigene Berechnung, asymptotisch.</p> <p>c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9]).</p> <p>d: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“.</p> <p>e: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.</p> <p>f: Schwere Hypoglykämien waren definiert als symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit dem Glukosewert in Kapillarblut oder Plasma unter 3,0 mmol/l, die mit der schwerwiegenden Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens verbunden sind, eine Hilfe Dritter benötigen, und einer schneller Verbesserung des Zustandes nach der Glukose- bzw. Glukagon-Gabe. Diskrepanz zur Angabe in Modul 4B des Dossiers: dort ist angegeben, dass die Bestätigung des Blutzuckerwertes nicht unbedingt notwendig war.</p> <p>g: <i>post-hoc</i> LOCF-Auswertung der <i>Full analysis set</i>-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem Endpunkt-Wert zu Studienanfang und mindestens einem Wert in der Behandlungsphase)</p> <p>h: Eine im Studienprotokoll pre-definierte Liste der MedDRA PTs.</p> <p>i: Eine Auswertung des Volumenmangels allein lag nicht vor.</p> <p>j: MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“.</p> <p>k: Hierbei wurden auch schwerwiegenden Hypoglykämien (die als SUE erhoben wurden) erfasst.</p> <p>l: Auswertung der <i>FAS</i>-Population mittels logistischer Regressionsanalyse, adjustiert nach Gewicht zu Studienbeginn.</p> <p>m: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte (<i>Repeated measures</i> -Auswertung der <i>FAS</i>-Population).</p> <p>FAS: Full analysis set, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SOC: system organ class, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, PT: preferred term, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.</p>							