

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

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

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

Die Bewertung erfolgt unterteilt nach 3 Indikationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin/Metformin

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Dapagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff <sup>b</sup> (Glimepirid oder Glibenclamid) plus Metformin
B	Dapagliflozin/Metformin plus Insulin <sup>c</sup>	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
C	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.  
b: Der pU nennt für dieses Anwendungsgebiet Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid. Gemäß Vorgaben des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.  
c: Einschließlich der gemäß Zulassung möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Indikation A hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin festgelegt. Gemäß Auftrag des G-BA werden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber folgenden Vergleichstherapien bewertet:

- Fragestellung A1: zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin)
- Fragestellung A2: Glipizid plus Metformin

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin***

*Fragestellung A1: Dapagliflozin/Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin*

Der pU identifiziert keine vergleichende Studie zur Bewertung von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Fragestellung A2: Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin*

Für die Fragestellung A2 zieht der pU eine direkt vergleichende Studie D1690C00004 gegenüber Glipizid plus Metformin heran. Hierbei handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte doppelblinde Zulassungsstudie, die vom pU bereits für die Dossierbewertung von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) vorgelegt wurde. Wie bereits dort beschrieben, ist die Studie D1690C00004 zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung ungeeignet. Die vom pU für Dapagliflozin/Metformin zusätzlich vorgelegten Analysen dieser Studie ändern die Einschätzung nicht. Die fehlende Eignung ist insbesondere durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin/Metformin) als auch im Kontrollarm (Glipizid plus Metformin) begründet.

So wurde Dapagliflozin während der ersten 18 Wochen in Intervallen von 3 Wochen von 2,5 mg bis auf 10 mg hochtitriert, obwohl laut Fachinformation keine Titration sondern eine regelhafte tägliche Dosis von 10 mg vorgesehen ist. Auch der Sulfonylharnstoff Glipizid wurde in der Studie titriert, was zwar grundsätzlich der Zulassung entspricht, nicht jedoch die Wahl der Titrationsstufen. So betrug die Titrationsstufe für Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, 10 mg (von 10 mg auf 20 mg), während die Fachinformation nur Stufen von 2,5 mg oder 5 mg vorsieht. Diese deutliche Dosiserhöhung von 50 % auf 100 % der Maximaldosis kann das Risiko für Hypoglykämien erhöhen. Die nicht zulassungskonforme Anwendung beider Therapien führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht

interpretierbar sind. Darüber hinaus wurden die Patienten nicht auf eine individuell zu bestimmende maximal tolerierbare Metformindosis eingestellt, stattdessen wurde bei einem Teil der Patienten die vorbestehende Metformindosis sogar gesenkt. Zudem ist das vorgegebene Blutzuckerziel der Studie als sehr niedrig einzustufen (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl). Eine normnahe Blutzuckersenkung soll gemäß aktueller Leitlinien nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden.

### ***Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin***

Für die Fragestellung B schließt der pU 3 randomisierte, placebokontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019) ein. Diese Studien hat der pU ebenfalls zu Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) vorgelegt. Wie bereits dort beschrieben, sind diese Studien für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. So waren die Patienten beider Behandlungsarme in allen 3 Studien angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d. h. weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie durften geändert werden. Eine Erhöhung der Insulindosis war lediglich als Notfallmedikation bei sehr hohen Nüchternplasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten und eine Verringerung bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko möglich.

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/Metformin in der Kombination mit Insulin zu treffen. Die vom pU für Dapagliflozin/Metformin zusätzlich vorgelegten Analysen dieser Studien ändern die Einschätzung nicht.

### ***Fragestellung C: Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin***

Der pU identifiziert keine Studie zur Bewertung von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Dapagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Dapagliflozin/Metformin	Glipizid plus Metformin <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dapagliflozin/Metformin plus Insulin <sup>c</sup>	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert</p> <p>b: Der pU nennt für dieses Anwendungsgebiet Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid. Glipizid ist zwar keine zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, aber gemäß Vorgaben des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.</p> <p>c: Einschließlich der gemäß Zulassung möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.