

IQWiG-Berichte – Nr. 610

**Dapagliflozin
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-65
Version: 1.0
Stand: 28.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-65

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Stadtspital Waid, Zürich

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ana Liberman
- Elena Bardach
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll

Schlagwörter: Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT02471404

Keywords: Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT02471404

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis..... | viii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts..... | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 4 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung..... | 4 |
| 2.2 Fragestellung | 8 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 9 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen..... | 20 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 20 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... | 20 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 20 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)..... | 20 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) | 21 |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien..... | 21 |
| 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse..... | 22 |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 22 |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung..... | 22 |
| 2.7.2.3.2 Studienpool | 23 |
| 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 23 |
| 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 24 |
| 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 24 |
| 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen | 24 |
| 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 24 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.7.2.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 24 |
| 2.7.2.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 25 |
| 2.7.2.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 25 |
| 2.7.2.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 25 |
| 2.7.2.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 25 |
| 2.7.2.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 25 |
| 2.7.2.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 25 |
| 3 | Kosten der Therapie | 26 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) | 26 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 26 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 26 |
| 3.1.3 | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 26 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 30 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 30 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 30 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 30 |
| 3.2.3 | Kosten..... | 30 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 31 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 31 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 31 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 31 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 32 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 32 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 32 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 33 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 33 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 33 |
| 5 | Literatur | 35 |
| | Anhang A – Ergebnisse der Studie DapaZu | 39 |

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 45

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2 | 4 |
| Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 7 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2 | 8 |
| Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin | 9 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie DapaZu – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin | 11 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin..... | 12 |
| Tabelle 8: HbA1c-Werte und Mittelwertdifferenzen im Studienverlauf | 15 |
| Tabelle 9: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 20 |
| Tabelle 10: Vergleich der Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patientinnen und Patienten mit Zweifach-Kombinationstherapie auf Metformin-Basis | 29 |
| Tabelle 11: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 32 |
| Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 33 |
| Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient | 33 |
| Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin..... | 39 |
| Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin..... | 40 |
| Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin..... | 41 |
| Tabelle 17: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht, IWQOL-Lite und HbA1c) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin..... | 42 |
| Tabelle 18: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin | 43 |
| Tabelle 19: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin | 44 |
| Tabelle 20: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin..... | 44 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Adjustierte mittlere HbA1c-Wertveränderungen im Verlauf der Studie DapaZu | 14 |
| Abbildung 2: Anzahl symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) | 17 |
| Abbildung 3: Anzahl symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl) | 18 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| DPP-4 | Dipeptidylpeptidase-4 |
| eGFR | Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GLP-1 | Glucagon-Like-Peptide-1 |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme |
| HbA1c | Hämoglobin A1c |
| HFS-II | Hypoglycaemia Fear Survey II |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| NVL | Nationale VersorgungsLeitlinie |
| OAD | orales Antidiabetikum |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| PT | Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA) |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGLT-2 | Sodium-Glucose-Cotransporter-2 |
| SMQ | Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage) |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung |

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 15.12.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Monotherapie mit Dapagliflozin sowie die Kombination von Dapagliflozin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin ist nicht Gegenstand dieser Bewertung (siehe Bewertung A12-18 und A13-18 [1,2]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2017 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| 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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.4 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [3] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 15.12.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der folgenden zugelassenen Indikation:

- Dapagliflozin in Kombination mit Metformin (Dapagliflozin + Metformin): bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------------------|--|
| Dapagliflozin + Metformin | <ul style="list-style-type: none">▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^b oder▪ Metformin + Empagliflozin oder▪ Metformin + Liraglutid^c |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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.
b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.
c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll [5]).
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt bei der Wahl der Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA und wählt Metformin + Sulfonylharnstoff aus den Optionen aus. Zusätzlich beschreibt er, auch Studien gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid zu berücksichtigen. Glipizid ist in Deutschland nicht zugelassen. Gemäß Auftrag des G-BA wird in der vorliegenden Bewertung der Vergleich gegen Glipizid ebenfalls betrachtet und in einer eigenen Fragestellung dargestellt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 folgende RCTs:

- für den Vergleich Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin: Studie D1689C00014 (Studie DapaZu); diese Studie wurde nach der 1. Dossierbewertung zu Dapagliflozin durchgeführt und für die vorliegende Dossierbewertung erstmals vom pU eingereicht,
- für den Vergleich Dapagliflozin + Metformin vs. Glipizid + Metformin: Studie D1690C00004; diese Studie war bereits Gegenstand der 1. Dossierbewertung zu Dapagliflozin.

Aus beiden Studien lässt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie DapaZu

Die Studie DapaZu ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 18 und 74 Jahren, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen maximal tolerierbaren Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde und die in der Einschlussphase einen HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ % aufwiesen.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Einschlussphase, einer Behandlungsphase von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 3 Wochen.

Es wurden 314 Patientinnen und Patienten in den Dapagliflozin-Arm und 313 Patientinnen und Patienten in den Glimepirid-Arm (jeweils zusätzlich zu Metformin) randomisiert. Nach der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten entweder eine fixe Dosis von 10 mg/Tag Dapagliflozin oder eine Startdosis von 1 mg/Tag Glimepirid, jeweils zusätzlich zu Placebo, um die Studienarmzugehörigkeit zu verblinden. Die Glimepiriddosis konnte vom Prüfarzt bei jeder Visite (in einem Abstand von mindestens 2 Wochen) um jeweils 1 mg/Tag bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag erhöht werden. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine stabile, vor dem Studieneinschluss bestehende Metformindosis von ≥ 1500 mg/Tag.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung. Dabei sollte die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin im Vergleich zu

Glimepirid (jeweils zusätzlich zu Metformin) bei der Veränderung der HbA1c-Werte vom Studieneinschluss bis Behandlungswoche 52 gezeigt werden. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde a priori bei 0,30 Prozentpunkten festgelegt.

Ergebnisse zu Hypoglykämien nicht interpretierbar

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie DapaZu zum Endpunkt Hypoglykämien sind nicht interpretierbar. Dies beruht primär auf dem konkreten Vorgehen zur Blutzuckersenkung in der Kontrollgruppe (aktive Titration mit Glimepirid mit regelhafter Aufdosierung bis zu einer Dosis von 6 mg/Tag) in Verbindung mit daraus resultierenden deutlichen Unterschieden in der Blutzuckersenkung (keine Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin im Studienverlauf). Auch die individuell festgelegten Blutzuckertherapieziele wurden unter Dapagliflozin seltener erreicht, wobei die Festlegung der Therapieziele auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen zudem unklar bleibt.

Neben der Tatsache, dass die unterschiedliche Zielwerterreichung in den jeweiligen Studienarmen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Hypoglykämien einschränkt, ergibt sich hieraus auch die Frage, ob die festgelegten Ziele überhaupt sinnvoll waren. Falls ja, wäre die Therapie insbesondere mit Dapagliflozin regelhaft (bei ca. 80 % der Patienten) unzureichend gewesen. Falls nein, wäre hieraus eine Übertherapie im Vergleichsarm abzuleiten, da auf diese nicht sinnvollen Therapieziele hin titriert wurde.

Ergänzende Betrachtung der Ergebnisse der Studie DapaZu

Betrachtet man unabhängig von den oben genannten Punkten die Ergebnisse der Studie DapaZu im Einzelnen, so zeigen diese für Dapagliflozin insgesamt keinen Vorteil gegenüber Glimepirid. Einer geringeren Rate nicht schwerer Hypoglykämien auf der einen stehen mehr Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen sowie mehr Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf der anderen Seite gegenüber.

Dapagliflozin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie D1690C00004

Die Studie D1690C00004 ist eine randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Dapagliflozin + Metformin gegenüber Glipizid + Metformin. Diese Studie wurde vom pU bereits für die Erstbewertungen von Dapagliflozin als Monosubstanz (A12-18 und A13-18) und als fixe Kombination mit Metformin (A14-07) vorgelegt und wird dort ausführlich beschrieben. Die Gründe dafür, dass sich aus der Studie D1690C00004 kein Zusatznutzen von Dapagliflozin ableiten lässt, hat auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zu den Nutzenbewertungsbeschlüssen für Dapagliflozin sowie die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin ausführlich erläutert. Neue Erkenntnisse ergeben sich durch das vom pU neu vorgelegte Dossier hierzu nicht.

Zusammenfassung

Aus den vom pU vorgelegten Daten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Dapagliflozin + Metformin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)^b oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll [5]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der folgenden zugelassenen Indikation:

- Dapagliflozin in Kombination mit Metformin (Dapagliflozin + Metformin): bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Dapagliflozin ist auch als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zugelassen. Diese Indikationen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------------------|---|
| Dapagliflozin + Metformin | <ul style="list-style-type: none">▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)^b oder▪ Metformin + Empagliflozin oder▪ Metformin + Liraglutid^c |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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.
b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.
c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll [5]).
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt bei der Wahl der Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA und wählt Metformin + Sulfonylharnstoff aus den Optionen aus. Zusätzlich beschreibt er, auch Studien gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid zu berücksichtigen. Glipizid ist in Deutschland nicht zugelassen. Gemäß Auftrag des G-BA wird in der vorliegenden Bewertung der Vergleich gegen Glipizid ebenfalls betrachtet und in einer eigenen Fragestellung dargestellt.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin (Stand zum 17.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Dapagliflozin (letzte Suche am 17.10.2017)
- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 16.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 11.01.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 folgende RCTs:

- für den Vergleich Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin: Studie D1689C00014 (DapaZu) [6-8]; diese Studie wurde nach der 1. Dossierbewertung zu Dapagliflozin (Dossierbewertung A12-18 und zugehöriges Addendum A13-18) durchgeführt und für die vorliegende Dossierbewertung erstmals vom pU eingereicht,
- für den Vergleich Dapagliflozin + Metformin vs. Glipizid + Metformin: Studie D1690C00004 [9]; diese Studie war bereits Gegenstand der 1. Dossierbewertung zu Dapagliflozin.

Beide RCTs sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

| Studie | Studienkategorie | | |
|---------------------------------------|--|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) |
| D1689C00014 (DapaZu ^b) | nein | ja | nein |
| D1690C00004 | ja | ja | nein |

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b: Die Studie wird im Folgenden unter dieser Kurzbezeichnung geführt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Aus beiden vom pU eingeschlossenen Studien lässt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Dies wird nachfolgend im Detail begründet.

Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie DapaZu

Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie DapaZu.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie DapaZu – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|----------------------------|---|--|--|--|---|
| DapaZu | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene (18 bis 74 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ bis $\leq 10,5\%$ mit vorheriger Metformin-Therapie mit maximal tolerierbarer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag für mindestens 8 Wochen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapagliflozin + Placebo (für Saxagliptin + Glimepirid) + Metformin (N = 314) ▪ Glimepirid + Placebo (für Dapagliflozin + Saxagliptin) + Metformin (N = 313) ▪ Dapagliflozin + Saxagliptin + Placebo (für Glimepirid) + Metformin (N = 312)^c | Screening: 1 Woche Einschlussphase: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Nachbeobachtung: 3 Wochen ^b | 194 Studienzentren in Deutschland, Slowakei, Ungarn, Polen und Tschechien 09/2015–03/2017 | primär: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung sekundär: Morbidität, Hypoglykämien, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen |
| <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: gilt für unerwünschte Ereignisse (bis einschließlich 4 Tage bei UE und maximal 30 Tage bei SUE nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation)</p> <p>c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--|---|
| DapaZu | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapagliflozin 10 mg 1-mal/Tag, oral + Metformin \geq 1500 mg/Tag^a, oral in bisheriger Dosierung + Placebo für Saxagliptin + Placebo für Glimepirid <p>Vor- und Begleitmedikation</p> <p><i>Vorbehandlung</i></p> <p>Vorbehandlung mindestens 8 Wochen vor dem Studienbeginn mit Metformin \geq 1500 mg/Tag bzw. in maximal tolerierbarer Dosierung</p> <p><i>nicht erlaubte Begleitbehandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoffe, Pioglitazon, Rosiglitazon, GLP-1 Rezeptor Agonisten, DPP-4- und SGLT2 Inhibitoren, Schleifendiuretika ▪ weitere Testmedikation ▪ systemische Glukokortikoide (äquivalent zu \geq 10 mg/Tag Prednisolon oral) \geq 5 Tage (Inhalation und topische Anwendung erlaubt) ▪ nicht verschreibungspflichtige Medikamente zur Gewichtsreduktion <p><i>Bedarfsmedikation</i></p> <p>glykämische Notfallmedikation mit Insulin war innerhalb definierter FPG- bzw. HbA1c-Grenzwerte für insgesamt 14 Tage und für bis zu 7 aufeinanderfolgende Tage erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0 bis 12 (nach Visite 2 und einschließlich Visite 8): FPG > 240 mg/dl (13,3 mmol/l) ▪ Woche 12 bis 24 (nach Visite 8 und einschließlich Visite 9): FPG > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ▪ Woche 24 bis 52 (nach Visite 9 und einschließlich Visite 12): HbA1c > 8,0 % | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid (Startdosis 1 mg, Titration bis zu 6 mg), 1-mal/Tag, oral + Metformin \geq 1500 mg/Tag, oral in bisheriger Dosierung + Placebo für Dapagliflozin + Placebo für Saxagliptin <p><i>Titration / Dosiserhöhung von Glimepirid</i></p> <p>Anfangsdosis: 1 mg/Tag</p> <p>Dosiserhöhung um 1 mg alle 2 Wochen möglich bis zur Maximaldosis 6 mg/Tag.</p> <p>Individueller Zielwert, ein FPG-Zielwert von ungefähr 110 mg/dl war empfohlen.</p> <p>Dosisreduktion war erlaubt.</p> |
| <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; FPG: Fasting Plasma Glucose; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Sodium Glucose Co-Transporter 2; vs.: versus</p> | | |

Die Studie DapaZu ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 18 und 74 Jahren, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen maximal tolerierbaren Dosierung von \geq 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde und die in der Einschlussphase einen HbA1c-Wert \geq 7,5 % und \leq 10,5 % aufwiesen. Vor dem Einschluss sollten alle Patientinnen und Patienten Metformin für mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung \geq 1500 mg/Tag erhalten haben.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Einschlussphase, einer Behandlungsphase von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 3 Wochen.

Es wurden insgesamt 939 Patientinnen und Patienten in die 3 Behandlungsarme Dapagliflozin, Glimpirid sowie Dapagliflozin + Saxagliptin (jeweils zusätzlich zu Metformin) randomisiert. In die beiden für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme wurden 314 Patientinnen und Patienten (in den Dapagliflozin-Arm) bzw. 313 Patientinnen und Patienten (in den Glimpirid-Arm) randomisiert.

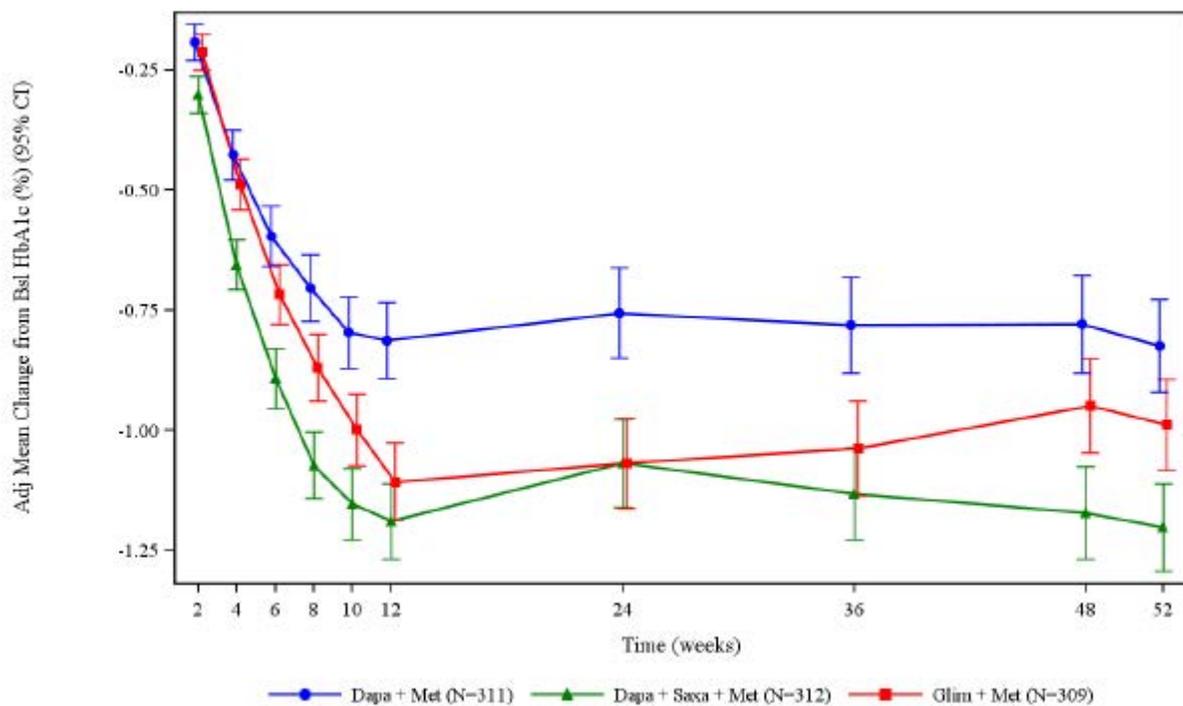
Nach der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten entweder eine fixe Dosis von 10 mg/Tag Dapagliflozin oder eine Startdosis von 1 mg/Tag Glimpirid, jeweils zusätzlich zu Placebo, um die Studienarmzugehörigkeit zu verblinden. Die Glimpiriddosis konnte vom Prüfarzt bei jeder Visite (in einem Abstand von mindestens 2 Wochen) um jeweils 1 mg/Tag bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag erhöht werden. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine stabile, vor dem Studieneinschluss bestehende Metformindosis von ≥ 1500 mg/Tag. Eine hyperglykämische Notfallmedikation mit Insulin war nach dem Erreichen der höchsten Glimpiriddosis (6 mg/Tag) bzw. Glimpirid-Placebo-Dosis zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Metformin innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt (siehe Tabelle 7).

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung. Dabei sollte die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Glimpirid (jeweils zusätzlich zu Metformin) bei der Veränderung der HbA1c-Werte vom Studieneinschluss bis Behandlungswoche 52 gezeigt werden. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde a priori bei 0,30 Prozentpunkten festgelegt.

Ergebnisse zu Hypoglykämien nicht interpretierbar

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie DapaZu zum Endpunkt Hypoglykämien sind nicht interpretierbar. Dies beruht primär auf dem konkreten Vorgehen zur Blutzuckersenkung in der Kontrollgruppe (aktive Titration mit Glimpirid mit regelhafter Aufdosierung bis zu einer Dosis von 6 mg/Tag) in Verbindung mit daraus resultierenden deutlichen Unterschieden in der Blutzuckersenkung (keine Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin im Studienverlauf). Auch die individuell festgelegten Blutzuckertherapieziele wurden unter Dapagliflozin seltener erreicht, wobei die Festlegung der Therapieziele auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen zudem unklar bleibt.

Abbildung 1 zeigt die Veränderung der HbA1c-Werte während der 52-wöchigen Behandlungsphase und Tabelle 8 die Werte einschließlich der Mittelwertdifferenzen über den gesamten Studienverlauf.



Die grüne Kurve beschreibt den HbA1c-Verlauf in einem für die vorliegende Bewertung nicht relevanten Studienarm (Dapagliflozin + Saxagliptin + Metformin). Bei den dargestellten Kurven wurden keine HbA1c-Werte nach Erhalt von Notfallmedikation oder Behandlungsabbruch berücksichtigt. MMRM-Auswertung der ITT-Population.

Abbildung 1: Adjustierte mittlere HbA1c-Wertveränderungen im Verlauf der Studie DapaZu

Tabelle 8: HbA1c-Werte und Mittelwertdifferenzen im Studienverlauf

| Behandlungs- woche | Dapagliflozin + Metformin | | Glimepirid + Metformin | | Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|---------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|---|
| | N ^a | HbA1c MW ^{b, c} (SD) | N ^a | HbA1c MW ^{b, c} (SD) | MD [95 %-KI] ^{b, c} |
| Woche 2 | 309 | 8,08 (0,74) | 305 | 8,09 (0,80) | 0,02 [-0,03; 0,07] |
| Woche 4 | 309 | 7,83 (0,74) | 305 | 7,81 (0,82) | 0,06 [-0,01; 0,14] |
| Woche 6 | 309 | 7,65 (0,73) | 305 | 7,56 (0,81) | 0,12 [0,03; 0,21] |
| Woche 8 | 309 | 7,55 (0,76) | 305 | 7,38 (0,81) | 0,17 [0,07; 0,26] |
| Woche 10 | 309 | 7,45 (0,78) | 305 | 7,27 (0,82) | 0,20 [0,10; 0,31] ^d |
| Woche 12 | 309 | 7,44 (0,79) | 305 | 7,16 (0,84) | 0,29 [0,18; 0,41] ^d |
| Woche 24 | 309 | 7,48 (0,83) | 305 | 7,18 (0,92) | 0,31 [0,18; 0,44] ^d |
| Woche 36 | 309 | 7,39 (0,84) | 305 | 7,17 (0,90) | 0,26 [0,12; 0,40] ^d |
| Woche 48 | 309 | 7,27 (0,75) | 305 | 7,11 (0,81) | 0,17 [0,03; 0,31] ^d |
| Woche 52 | 309 | 7,21 (0,67) | 305 | 7,05 (0,74) | 0,16 [0,03; 0,2986] |
| HbA1c-Werte einschließlich Daten nach Erhalt einer Notfallmedikation oder Behandlungsabbruch | | | | | |
| Woche 52 | 310 | 7,39 (0,81) | 306 | 7,21 (0,85) | 0,18 [0,06; 0,31] |
| a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population c: Keine Berücksichtigung von HbA1c-Werten nach Erhalt von Notfallmedikation oder Behandlungsabbruch. HbA1c-Werte im Studienverlauf einschließlich Daten nach Erhalt einer Notfallmedikation liegen nur zu Woche 52 vor. d: Obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,3 Prozentpunkten. HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus | | | | | |

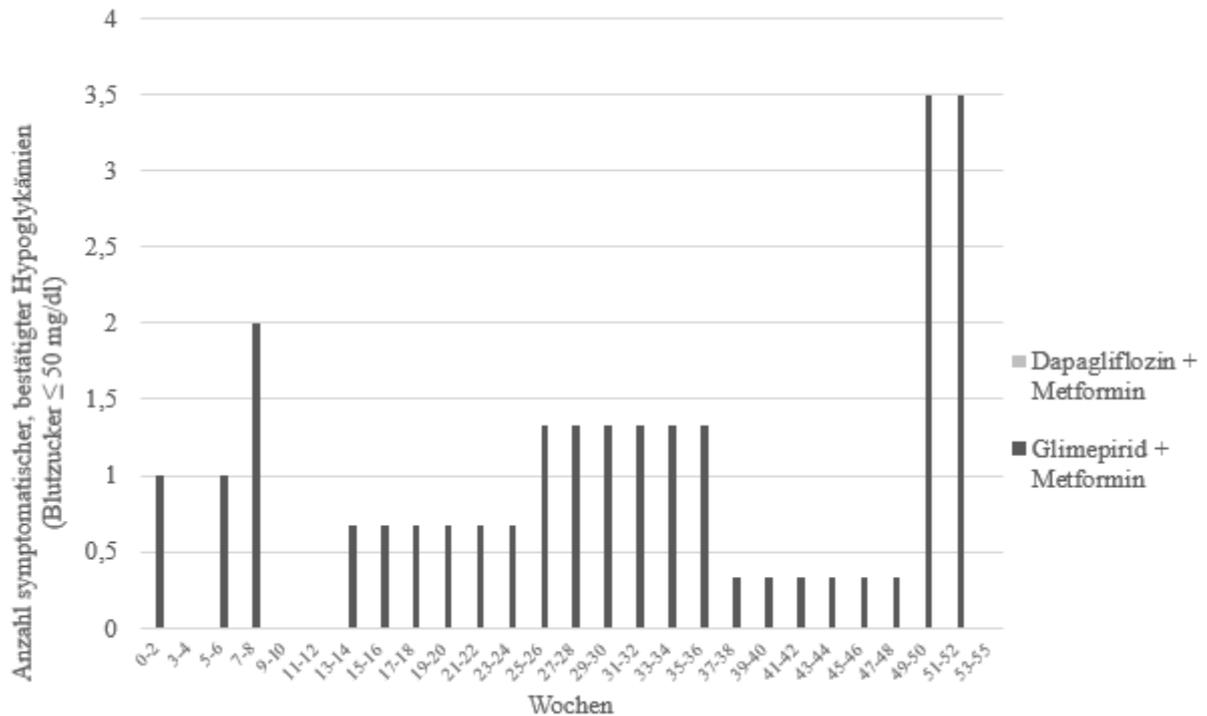
Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich in beiden Studienarmen ein Absinken der HbA1c-Werte, das jedoch unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid deutlich stärker ausfällt. Der größte Unterschied (0,31 Prozentpunkte) zeigt sich dabei zu Woche 24 (siehe Tabelle 8). Über den größten Teil der Studie (Woche 10 bis Woche 48 bzw. Woche 52, je nach Auswertungsart) wurde die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin, gemessen an der vom pU selbst gesetzten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,3 Prozentpunkten, nicht erreicht.

Die Therapiestrategie im Glimepirid-Arm erfolgt dabei nach einem Titrationsschema, das weder inhaltlich sachgerecht ist noch den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Wie oben beschrieben, konnte im Studienverlauf die Glimepiriddosis auf maximal 6 mg/Tag erhöht werden. In der Fachinformation von Glimepirid wird diese Dosierung zwar als maximal empfohlene Dosierung angegeben. Jedoch wird die schrittweise Titration nur bis zu einer Dosis von 4 mg/Tag beschrieben. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid täglich verbessern laut Fachinformation nur in Einzelfällen die Wirkung [10]. Danach wäre ein Titrationsschema adäquat, das eine Titration bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg/Tag zwar nach einer

patientenindividuellen Abwägung ermöglicht, eine Titration auf Dosierungen oberhalb von 4 mg/Tag aber nicht als regelhaften Titrationsschritt vorsieht.

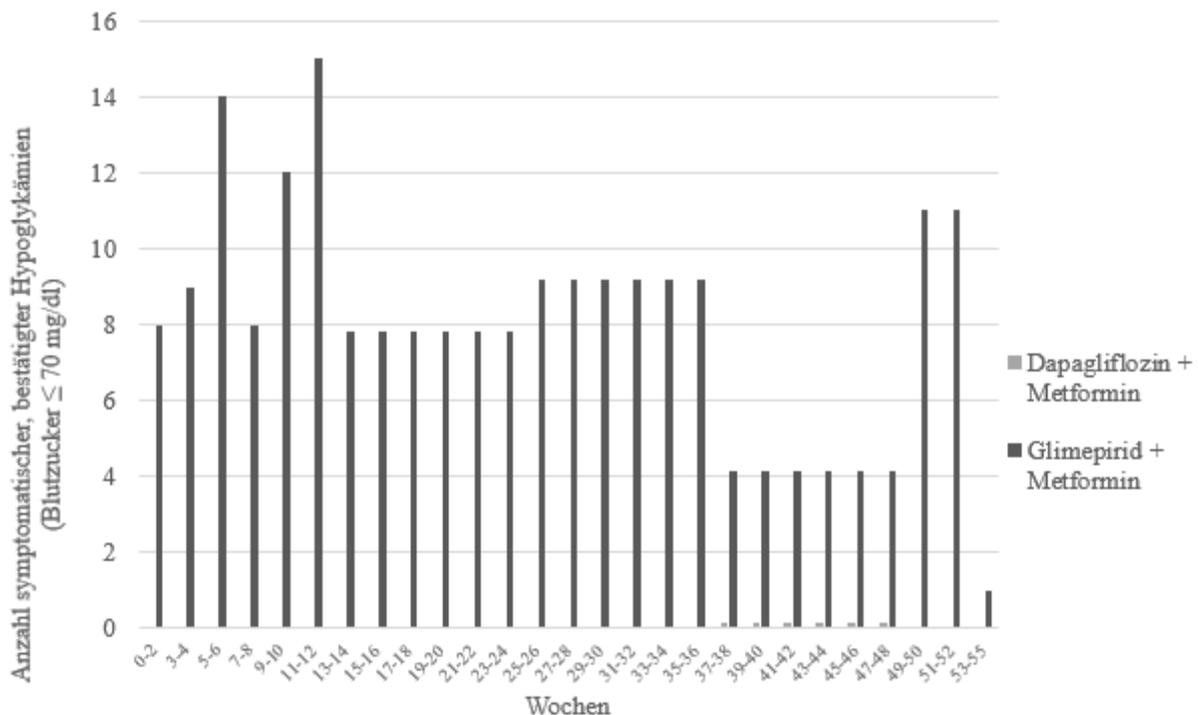
In der Studie DapaZu waren jedoch Titrationsschritte auf Dosierungen > 4 mg/Tag (5 bzw. 6 mg/Tag) Glimepirid für alle Patientinnen und Patienten möglich und hatten den gleichen Stellenwert wie Titrationsschritte auf die Dosierungen \leq 4 mg/Tag. Erst nach dem Erreichen der Maximaldosis von Glimepirid von 6 mg/Tag bzw. Glimepirid-Placebo durfte Notfallmedikation eingesetzt werden. Bereits zu Behandlungswoche 8 erhielt fast ein Fünftel (18,3 %) der Patientinnen und Patienten im Glimepirid-Arm Glimepirid-Dosen > 4 mg/Tag. Zum Studienende nach 52 Wochen lag der Anteil bei 64 % und die mittlere tägliche Dosis bei 4,7 mg (Median: 6 mg). Die in der DapaZu angewandte Titration hat demnach nachweislich die Anwendung einer Glimepiriddosis über 4 mg/Tag nicht auf Einzelfälle beschränkt, sondern im Gegenteil war dies der Regelfall. Dies ist weder inhaltlich sachgerecht, noch entspricht dies der Zulassung von Glimepirid. Ergänzend ist anzumerken, dass der G-BA bereits im Vorfeld der Studiendurchführung darauf hingewiesen hatte, dass die Aufdosierung eines zu titrierenden Präparats gemäß Zulassung sowie dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen soll [11,12]. Mit der Studie DapaZu hat der pU diese Anforderungen nicht erfüllt.

Der Einsatz hoher Glimepirid-Dosen, spiegelt sich auch im Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien wider. Zwar sind in der Studie DapaZu keine schweren Hypoglykämien aufgetreten, jedoch traten symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 bzw. 70 mg/dl) über den gesamten Studienverlauf deutlich häufiger im Glimepirid-Arm auf (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3, im Dapagliflozin + Metformin-Arm trat lediglich eine symptomatische, bestätigte Hypoglykämie \leq 70 mg/dl auf).



Es liegen nur bis Woche 12 Angaben in 2-Wochen-Intervallen vor. Zwischen Woche 13 und 48 wurde die Anzahl der Hypoglykämien pro 12 Wochen und zwischen Woche 49 und 52 pro 4 Wochen berichtet. Hier wird für diese Zeitabschnitte die durchschnittliche Anzahl der Hypoglykämien pro 2 Wochen angegeben. Der letzte Balken bildet als Ausnahme 3 Wochen ab.

Abbildung 2: Anzahl symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)



Es liegen nur bis Woche 12 Angaben in 2-Wochen-Intervallen vor. Zwischen Woche 13 und 48 wurde die Anzahl der Hypoglykämien pro 12 Wochen und zwischen Woche 49 und 52 pro 4 Wochen berichtet. Hier wird für diese Zeitabschnitte die durchschnittliche Anzahl der Hypoglykämien pro 2 Wochen angegeben. Der letzte Balken bildet als Ausnahme 3 Wochen ab.

Abbildung 3: Anzahl symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl)

Festlegung individueller Therapiezielwerte intransparent

Der pU beschreibt, dass er bei der Planung der Studie DapaZu die Beratung durch den G-BA berücksichtigt habe [11,12]. In der vom pU genannten Beratung hat der G-BA beschrieben, dass in der Studie individualisierte HbA1c-Ziele unter der Berücksichtigung verschiedener Aspekte wie Alter, Komorbiditäten sowie nach Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion bei diabetesbedingten Folgeerkrankungen) und Risiko (beispielsweise für Hypoglykämien) mit den Patienten vereinbart werden sollen. Auch die Art der eingesetzten Substanz sollte bei der Zielfestlegung berücksichtigt werden. Dabei sollte eine Titration der Vergleichstherapie entsprechend diesen patientenindividuellen Therapiezielwerten und nicht nach einem für alle Patientinnen und Patienten einheitlich festgelegten Zielwert erfolgen. Diese Kriterien entsprechen den Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes [13].

Aus den vom pU vorgelegten Informationen ist nicht ersichtlich, ob bei der Planung der Studie DapaZu die beschriebenen Aspekte aus der Beratung des G-BA hinreichend umgesetzt wurden. Zwar wurden laut Studienunterlagen in der Studie DapaZu zu Studienbeginn mit allen Patientinnen und Patienten individuelle Therapieziele für HbA1c und Nüchternplasmaglukose (FPG) festgelegt. In den Studienunterlagen wird jedoch nicht berichtet nach welchen Kriterien die Festlegung der Zielwerte erfolgten sollte. Auch wird nicht berichtet,

welche Zielwerte festgelegt wurden und ob sie für einzelne Patientinnen und Patienten patientenindividuell jeweils unterschiedlich waren. Gleichzeitig wird dargestellt, dass für die Zielwertfestlegung regelhaft ein FPG-Zielwert von 110 mg/dl empfohlen wurde, was auf eine normnahe Blutzuckereinstellung abzielt.

Die vorliegenden Daten vermitteln dazu kongruent den Eindruck, dass sich die HbA1c-Zielwerte in der Studie DapaZu nicht wesentlich von einem HbA1c < 7 % unterscheiden haben, da die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c < 7 % erreicht haben (68 [20,3 %] vs. 107 [33,9 %]) sich nur unwesentlich von der Anzahl der Patientinnen und Patienten unterscheidet, welche ihr individuell festgelegtes Therapieziel erreicht haben (70 [21,6 %] vs. 117 [37,8 %]). Zur Überlappung zwischen diesen 2 Auswertungen liegen jedoch keine Angaben vor.

Neben der Tatsache, dass die unterschiedliche Zielwerterreichung die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Hypoglykämien einschränkt, ergibt sich hieraus auch die Frage, ob diese Ziele überhaupt sinnvoll waren. Falls ja, wäre die Therapie insbesondere mit Dapagliflozin regelhaft (bei ca. 80 % der Patienten) unzureichend gewesen. Falls nein, wäre hieraus eine Übertherapie im Vergleichsarm abzuleiten, da auf diese nicht sinnvollen Therapieziele hin titriert wurde.

Ergänzende Betrachtung der Ergebnisse der Studie DapaZu

Betrachtet man unabhängig von den oben genannten Punkten die Ergebnisse der Studie DapaZu (siehe Anhang A) im Einzelnen, so zeigen diese für Dapagliflozin insgesamt keinen Vorteil gegenüber Glimperid. Einer geringeren Rate nicht schwerer Hypoglykämien auf der einen stehen mehr Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen sowie mehr Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf der anderen Seite gegenüber.

Dapagliflozin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie D1690C00004

Die Studie D1690C00004 ist eine randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Dapagliflozin + Metformin gegenüber Glipizid + Metformin. Diese Studie wurde vom pU bereits für die Erstbewertungen von Dapagliflozin als Monosubstanz (A12-18 und A13-18) [1,2] und als fixe Kombination mit Metformin (A14-07) [14] vorgelegt und wird dort ausführlich beschrieben.

Die Gründe dafür, dass sich aus der Studie D1690C00004 kein Zusatznutzen von Dapagliflozin ableiten lässt, hat auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zu den Nutzenbewertungsbeschlüssen für Dapagliflozin sowie die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin ausführlich erläutert [15,16]. Da die Studie D1690C00004 bereits 2013 beendet wurde, lagen die vom pU für die jetzige Nutzenbewertung vorgelegten Daten nach 208 Wochen bereits für die Erstbewertung der Fixkombination von Dapagliflozin/Metformin vor. Auch diese Daten ändern, wie bei der Erstbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin festgestellt, die Einschätzung der Nichtinterpretierbarkeit der Studie D1690C00004 nicht.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Aus den vom pU vorgelegten Daten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Dapagliflozin + Metformin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^b oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll [5]). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid (Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt Metformin + Sulfonylharnstoff aus den Optionen aus.

Abweichend vom G-BA beschränkt der pU seine Auswahl nicht auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimpirid. Wie bereits in der Erstbewertung betrachtet er zusätzlich Glipizid als mögliche Vergleichstherapie, da der G-BA Glipizid als gleichermaßen geeignet ansehe. Für Glipizid besteht allerdings derzeit keine Zulassung in Deutschland.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zugrunde gelegt. Gemäß Auftrag des G-BA wird in einer separaten Fragestellung der Zusatznutzen von Dapagliflozin + Metformin gegenüber einer Therapie mit Glipizid + Metformin bewertet.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

In seiner Fragestellung untersucht der pU den Zusatznutzen von Dapagliflozin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Bewertung soll auf Daten aus RCT mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen basieren.

Der Fragestellung des pU sowie den definierten Ein- und Ausschlusskriterien wird weitgehend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Population

Eine Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin ist indiziert, wenn der Blutzucker mit Metformin allein als Ergänzung zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist [17]. Der pU definiert hierfür eine Vorbehandlung mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin in seinen Einschlusskriterien. Aus diesem Kriterium ergibt sich nicht automatisch, dass für die Patientinnen und Patienten eine alleinige Therapie mit Metformin nicht ausreichend ist. Dies wäre erst dann der Fall, wenn eine weitere Erhöhung der Metformindosis etwa wegen Unverträglichkeit nicht möglich wäre. Dies wird für die vom pU vorgelegten Studien jeweils geprüft.

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 Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), 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

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es besteht kein Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin als Ergänzung zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, umfasst die RCTs DapaZu und D1690C00004.

Aus beiden Studien lässt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die vom pU für die jetzige Bewertung vorgelegten 208-Wochen-Daten der Studie D1690C00004 lagen zudem bereits für die Erstbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin vor. Eine ausführliche Beschreibung der beiden Studien befindet sich in Abschnitt 2.3 sowie zu der Studie D1690C00004 in den Erstbewertungen von Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin [1,2,14].

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse der Studie DapaZu sind für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht interpretierbar, werden jedoch im Anhang A ergänzend dargestellt. Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der dort dargestellten Endpunkte sind bereits aus anderen Bewertungen bekannt [18,19]. Ergänzende Aspekte der vorliegenden Daten werden zudem nachfolgend kommentiert.

Spezifische UE

Der pU legt für die Studie DapaZu Auswertungen zu spezifischen UEs, darunter zu Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen sowie Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen vor. Diese Auswertungen wurden prospektiv, jedoch ohne Angaben zur konkreten Operationalisierung (beispielsweise in Form einer Liste von Preferred Terms [PTs] nach MedDRA) definiert. Eine Liste der herangezogenen PTs findet sich im Studienbericht, nicht aber in den Dokumenten zur Planung der Studie. Ob diese PTs den primär geplanten entsprechen, ist unklar. Da die gleiche Operationalisierung bereits in der Studie D1690C00004, die zu einem früheren Zeitpunkt (03/2008 bis 01/2013) durchgeführt wurde, verwendet wurde, kann jedoch von einer prospektiven Festlegung und somit einer geringen

Verzerrung ausgegangen werden. Die Ergebnisse zu diesen spezifischen UEs werden daher in Anhang A ebenfalls dargestellt.

Für die Auswertung zu Nierenfunktionsstörung und Nierenversagen sind im MedDRA-System 2 geeignete standardisierte MedDRA-Abfragen (SMQ) vorhanden (akutes Nierenversagen und chronische Nierenerkrankung), die per se eine Operationalisierung mit geringer Verzerrung ermöglichen würden. Dazu legt der pU jedoch keine Daten vor.

HFS-II Worry Subscale

Der pU legt für die Studie DapaZu Auswertungen zur HFS-II Worry Subscale vor: Hierbei handelt es um eine Subskala (18 Fragen) des Hypoglycaemia Fear Survey II, die die Angst der Patientinnen und Patienten vor Hypoglykämien erfassen soll. Der pU legt keine relevanten Unterlagen vor, die eine Einschätzung der Validität des Instruments ermöglichen. Daher werden die Ergebnisse nicht in Anhang A dargestellt. Es zeigen sich für diesen Endpunkt keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Symptomatische Hypoglykämien wurden zudem in der Studie DapaZu direkt erhoben.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin herangezogen.

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 von Dapagliflozin 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 von Dapagliflozin 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 Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Darin beschreibt der pU die Aussagekraft der Nachweise bezogen auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Da die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin jedoch nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

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 Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Ausführungen des pU zum Zusatznutzen von Dapagliflozin beziehen sich auf die Ergebnisse der Studien DapaZu und D1690C00004. Daraus leitet der pU für Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Allerdings lässt sich aus der vorgelegten Evidenz kein Zusatznutzen von Dapagliflozin ableiten (siehe Abschnitt 2.3). Der Einschätzung des pU wird daher nicht gefolgt.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren 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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da sich aus der vom pU vorgelegten Evidenz kein Zusatznutzen von Dapagliflozin ableiten lässt, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Dapagliflozin ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern [17].

In der vorliegenden Dossierbewertung wird nur die Kombination von Dapagliflozin und Metformin betrachtet. Somit bezieht sich die Bewertung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie mit Metformin, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Der G-BA macht differenzierte Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation macht der pU keine Angaben zu dieser Patientengruppe.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf bei der Vermeidung der Nebenwirkungen Auftreten von Hypoglykämien sowie der Gewichtszunahme, der durch Dapagliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin gedeckt werden kann.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU legt eine IMS-Health-Disease-Analyzer-Studie [20] für die Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für das Indikationsgebiet zugrunde.

Die Datenbank des Unternehmens IMS Health greift auf Patientenakten aus deutschen Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten sowie von Diabetologen zurück. Im Rahmen dieser Analyse wurden Verschreibungsdaten zu im Jahr 2015 mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Aus diesen Daten rechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Medikationsstatus in Deutschland hoch.

Um den IMS-Datensatz zu validieren, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzdaten mit denen in den Publikationen von Thefeld (1999) [21], Hoffmann et al. (2011) [22], Heidemann et al. (2013) [23] und Tamayo et al. (2016) [24]. Angesichts der hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS-Disease-Analyzer-Studie aus.

Den IMS-Datensatz grenzt der pU durch das Alter und die Nierenfunktion sowie bei Verwendung von Schleifendiuretika ein, da die Fachinformation die Anwendung von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Verwendung von Schleifendiuretika sowie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 75 Jahren und älter ausdrücklich nicht empfiehlt [17]. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz operationalisiert der pU durch das Vorliegen der Diagnosen N18, N19, E10.2, E14.2, Z49, Z99.2 (Diagnosesicherheit: gesichert, Zustand nach, keine Angaben) gemäß einer Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD). Die Verwendung von Schleifendiuretika wird im IMS-Datensatz dagegen durch die Therapie mit den Substanzen Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Azosemid inklusive der Kombinationen, in der diese Substanzen enthalten sind, operationalisiert [20].

Die Gesamtzahl der diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland, bezogen auf das Jahr 2015, beträgt laut pU hochgerechnet 6 955 922. Der pU differenziert diese Gruppe weiter in Patientinnen und Patienten im Alter von 18 und 74 Jahren sowie ohne Niereninsuffizienz oder die Behandlung mit Schleifendiuretika. In dieser Gruppe fallen gemäß IMS-Health-Disease-Analyzer-Studie 3 140 479 Patientinnen und Patienten. Diese Schätzung beruht auf Patientinnen und Patienten mit der Diagnose E11 (Diagnosesicherheit: gesicherte Diagnose, Zustand nach, keine Angabe) gemäß ICD und / oder einer Therapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) [20].

Unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren berechnet der pU schrittweise die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im IMS-Datensatz mit einer Zweifachkombination aus Metformin und einem anderen Antidiabetikum außer Insulin behandelt wurden.

Da anhand des IMS-Datensatzes nicht beurteilt werden kann, ob von der Zweifachkombination Metformin die Erstlinientherapie war, ermittelt der pU die Patientinnen und Patienten, die eine Monotherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Alpha-Glukosidasehemmer oder Glinid erhalten. Für die mit Metformin plus Sulfonylharnstoff behandelten Patientinnen und Patienten legt er beispielsweise das Verhältnis der Verordnung von der Metformin- und Sulfonylharnstoff-Monotherapie zugrunde. Gemäß dem IMS-Datensatzes werden hochgerechnet 1 217 601 Patientinnen und Patienten mit Metformin-Monotherapie behandelt, während 73 794 Patientinnen und Patienten Sulfonylharnstoff als Monotherapie erhalten [20]. Dies ergibt einen Anteil von 94,3 %, die mit Metformin behandelt werden, sodass der pU bei der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff nur 94,3 % berücksichtigt. Analog berechnet der pU dieses Verhältnis für die Wirkstoffe Alpha-Glukosidasehemmer und Glinid.

Basierend auf der Gesamtzahl der GKV-Versicherten in Deutschland [25] und der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2015 [26] geht der pU von einem GKV-Anteil von 86 % aus.

Somit ergibt sich eine Anzahl von 540 349 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Bei dem vom pU gewähltem Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation bleiben neben den bereits vom pU in Modul 3 A des Dossiers dargestellten Limitierungen inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft unter anderem folgende Punkte:

- Die Größe sowie die Charakteristika der Basispopulation des IMS-Datensatzes 2015 werden nicht beschrieben. Somit lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population nicht abschließend bewerten.
- Die Ein- und Ausschlusskriterien der Disease-Analyzer-Studie der Firma IMS Health für Diabetes mellitus Typ 2 sind nicht detailliert genug beschrieben. Es bleibt z. B. unklar, wie häufig eine Diagnose bzw. eine Arzneimittelverordnung dokumentiert sein musste.
- Bei der Erfassung der Therapie mit Schleifendiuretika bleibt unklar wie diese mittels Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem(ATC)-Codes operationalisiert worden sind.
- Es bleibt unklar, wie die Patientinnen und Patienten der Therapiestufe zugewiesen wurden, da davon auszugehen ist, dass Antidiabetika in Kombinationstherapien nicht immer zeitgleich verordnet werden. Deshalb fehlen unter anderem Informationen dazu, in welchem zeitlichen Abstand Antidiabetikaverordnungen auftreten dürfen, um Patientinnen und Patienten einer Zweifachkombinationstherapie zuzuordnen.
- Es fehlen detaillierte Angaben zur Berechnung des Hochrechnungsfaktors zur Abschätzung der Gesamtzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus den Daten der Disease-Analyzer-Studie der IMS Health.
- Gemäß der NVL bezüglich der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist Metformin immer die Erstlinientherapie. Andere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoff, Alpha-Glukosidasehemmer und Glinid werden gemäß der NVL-Leitlinie nur bei Metformin-Unverträglichkeit als Monotherapie gegeben [13].

Im Vergleich zu dem vorherigen Dossier zur Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin, ist die Zielpopulation höher. Im vorherigen Dossier belief sich die GKV-Zielpopulation auf 468 707 Patientinnen und Patienten [2]. Der Unterschied lässt sich vor allem dadurch erklären, dass der pU im aktuellen Dossier unter anderem auch Glucagon-Like-Peptide-1-Analoga plus Metformin mit 31 576 Patientinnen und Patienten und Dipeptidyl-peptidase(DPP)-4-Inhibitoren/Metformin in Fixdosiskombination plus Metformin mit 27 430

Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Im vorherigen Dossier war dies nicht der Fall. Zudem ist die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff sowie die Glitazone/Metformin in Fixdosiskombination deutlich geringer als im vorherigen IMS-Datensatz von 2011 [27]. Der Unterschied könnte auf das unterschiedliche Verschreibungsverhalten (2011 vs. 2015) zurückzuführen sein.

Wie der Tabelle 10 zu entnehmen ist, sind die Therapieregime unterschiedlich dargestellt. Das Therapieregime aus dem IMS-Datensatz für 2015 enthält mehr Kombinationen als für 2011. Beispielsweise ist für das Therapieregimen DPP-4-Inhibitoren/Metformin in Fixdosiskombination in dem IMS-Datensatz von 2011 nur die Fixdosiskombination (234 745) aufgeführt. In dem IMS-Datensatz von 2015 sind sowohl DPP-4-Inhibitoren/Metformin in Fixdosiskombination (337 718) als auch die DPP-4-Inhibitoren/Metformin in Fixdosiskombination plus Metformin (27 430) dargestellt. Diese Darstellung ist plausibler, da zu einer Zweifachkombination der Fall zugeordnet wird, dass zusätzlich zur Fixdosiskombination mit Metformin noch Metformin einzeln gegeben wird.

Tabelle 10: Vergleich der Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patientinnen und Patienten mit Zweifach-Kombinationstherapie auf Metformin-Basis

| Therapieregime | Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland 2011 ^a | Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland 2015 ^a |
|--|---|---|
| Alpha-Glukosidasehemmer + Metformin | 6146 | 2381 |
| DPP-4-Inhibitoren/Metformin | 234 745 | 337 718 |
| DPP-4-Inhibitoren + Metformin | 63 592 | 88 994 |
| Glinide + Metformin | 19 858 | 12 113 |
| Sulfonylharnstoffe + Metformin | 199 561 | 103 488 |
| Glitazone + Metformin | 6974 | 676 |
| Glitazone/Metformin | 11 662 | 1529 |
| GLP-1-Analoga + Metformin | – | 31 576 |
| DPP-4-Inhibitoren/Metformin+ Metformin | – | 27 430 |
| SGLT-2-Inhibitoren/Metformin | – | 15 758 |
| SGLT-2-Inhibitoren + Metformin | – | 11 172 |
| SGLT-2-Inhibitoren/Metformin + Metformin | – | 1382 |
| Glitazone/Metformin + Metformin | – | 176 |
| Summe | 542 538 | 634 393 |
| a: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; noch nicht um die Erstlinientherapie mit Metformin bereinigt; noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert | | |
| DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 | | |

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin plus Empagliflozin oder
- Metformin plus Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von der Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [10,17,28-31]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch für die Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [10,17,28-31].

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten für die Dapagliflozin korrekt gemäß der Lauer-Taxe vom Stand 10/2017 wieder. Es fehlt das genaue Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe. Jedoch stimmen die Kostenangaben sowohl für den 01.10.2017 als auch für den 15.10.2017.

Die Angaben des pU zu den Kosten für Empagliflozin und Liraglutid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe von 10/2017 bzw. 11/2017 wieder. Auch hier fehlt das genaue Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe.

Bei den Angaben der Kosten für Metformin, Glibenclamid und Glimepirid berücksichtigt der pU nicht die Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU orientiert sich an den vorherigen G-BA-Beschlüssen [32] und gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten an. Er vernachlässigt bei der Anwendung von Liraglutid z. B. Kosten für Einmalnadeln anzusetzen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Arzneimittelkosten der Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind trotz der fehlenden Berücksichtigung der Herstellerrabatte in der Größenordnung plausibel. Zusätzlich notwendige Kosten werden vom pU nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Disease-Management-Programmen, Arzneimittelvereinbarungen und Selektivverträgen erwartet der pU einen geringen Versorgungsanteil.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind trotz der fehlenden Berücksichtigung der Herstellerrabatte in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patientinnen und 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.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 11 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 11: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Dapagliflozin + Metformin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^b oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll [5]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|--|--|---|
| Dapagliflozin + Metformin | erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie mit Metformin, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren | 540 349 | In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier. |
| a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € | Kommentar |
|---|--|---|--|
| Dapagliflozin + Metformin | erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie mit Metformin, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren | 460,98–506,02 | Die Jahrestherapiekosten sind trotz der fehlenden Berücksichtigung der Herstellerrabatte in der Größenordnung plausibel. |
| Glibenclamid + Metformin | | 84,23–183,54 | |
| Glimepirid + Metformin | | 89,06–267,24 | |
| Empagliflozin + Metformin | | 717,37–762,41 | |
| Liraglutid ^b + Metformin | | 1367,28–2066,74 | |
| a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Dapa wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg oder 10 mg Dapa) verabreicht. Die empfohlene Dosierung liegt bei 10 mg Dapa einmal täglich.“

Die Anwendung von Dapa bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung und Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dapa ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile.

Warnhinweise bestehen für Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts, Diabetische Ketoazidose, Harnwegsinfektionen, ältere Patienten, Herzinsuffizienz, Behandlung mit Pioglitazon, erhöhten Hämatokrit, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Lactose.

Über die routinemäßigen Risikominimierungs-Maßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet.

Forxiga® unterliegt der Verschreibungspflicht.“

5 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin): Auftrag A13-18 [online]. 29.04.2013 [Zugriff: 06.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 164). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-18_Addendum-zum-Auftrag-A12-18_Dapagliflozin.pdf.
2. 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.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
6. AstraZeneca. A 52-week, multi-centre, randomised, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase IV study to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin compared with sulphonylurea all given as add-on therapy to metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin monotherapy: study D1689C00014; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
7. AstraZeneca. A 52-week, multi-centre, randomised, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase IV study to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin compared with sulphonylurea all given as add-on therapy to metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin monotherapy: study D1689C00014; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
8. AstraZeneca. Efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin plus saxagliptin in combination with metformin in type 2 diabetes patients compared with sulphonylurea: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.03.2017 [Zugriff: 11.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404>.
9. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(6): 581-590.

10. Sanofi-Aventis. Amaryl (Glimepirid): Fachinformation [online]. 04.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2014-B-106; Saxagliptin/Dapagliflozin [unveröffentlicht]. 2015.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-033, in Ergänzung zu 2014-B-106 Dapagliflozin/Saxagliptin bzw. Dapagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht]. 2015.
13. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes; Lagfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 28.02.2018]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-07 [online]. 12.05.2014 [Zugriff: 28.05.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 220). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dapagliflozin [online]. 06.06.2013 [Zugriff: 11.10.2017]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dapagliflozin/Metformin [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 11.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2910/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097_TrG.pdf.
17. AstraZeneca. Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. 30.09.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
20. IMS Disease Analyzer. Diabetes Analysen im Rahmen der Value Dossiers Forxiga und Xigduo. 2016.
21. Thefeld W. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 1999; 61 Spec No: S85-S89.
22. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28(8): 919-923.
23. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 668-677.
24. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. The prevalence and incidence of diabetes in Germany: an analysis of statutory health insurance data on 65 million individuals from the years 2009 and 2010. Dtsch Arztebl Int 2016; 113(11): 177-182.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016 [Zugriff: 18.10.2017]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit: Ergebnisse der Bevölkerungsforschung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 31.12.2015 [Zugriff: 18.10.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
27. IMS Disease Analyzer. Diabetes Typ II-Patienten im MAT 12/2011. 2011.
28. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Merck Serono. Glucophage (Metformin): Fachinformation [online]. 04.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Novo Nordisk. Victoza (Liraglutid): Fachinformation [online]. 07.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Sanofi-Aventis. Euglucon (Glibenclamid): Fachinformation [online]. 06.2016. URL: <https://www.fachinfo.de>.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Saxagliptin/Metformin [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 20.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244_TrG.pdf.
33. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse der Studie DapaZuTabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

| Studie Charakteristika Kategorie | Dapagliflozin + Metformin | Glimепirid + Metformin |
|---|---------------------------|------------------------|
| DapaZu | N ^a = 314 | N ^a = 313 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 57 (9) | 59 (8) |
| Geschlecht [w / m], % | 36 / 64 | 34 / 66 |
| Gewicht [kg], MW (SD) | 97,7 (18,9) | 97,3 (17,9) |
| BMI [kg/m ²], MW (SD) | 33,1 (5,2) | 33,0 (5,1) |
| Diabetesdauer [Jahre], MW (SD) | 6,85 (5,2) | 6,71 (5,1) |
| Diabetesdauer [Jahre], n (%) | | |
| < 3 Jahre | 76 (24,3) | 75 (24,0) |
| ≥ 3 bis ≤ 10 Jahre | 168 (53,7) | 160 (51,1) |
| > 10 Jahre | 69 (22,0) | 78 (24,9) |
| HbA1c-Wert [%], MW (SD) | 8,27 (0,73) | 8,31 (0,75) |
| HbA1c-Wert [%], n (%) | | |
| < 8 | 116 (37,1) | 109 (35,2) |
| ≥ 8 bis < 9 | 148 (47,3) | 139 (44,8) |
| ≥ 9 | 49 (15,7) | 62 (20,0) |
| eGFR zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m ²], MW (SD) | 87,2 (19,4) | 86,0 (17,5) |
| Land, n (%) | | |
| Deutschland | 163 (51,9) | 156 (49,8) |
| andere Länder ^b | 151 (48,1) | 157 (50,2) |
| Metformindosis zu Randomisierung, n (%) | | |
| ≥ 1500 bis < 1700 mg/Tag | 31 (9,9) | 45 (14,4) |
| ≥ 1700 bis < 2000 mg/Tag | 41 (13,1) | 41 (13,1) |
| ≥ 2000 bis < 2500 mg/Tag | 179 (57,2) | 165 (52,9) |
| ≥ 2500 bis < 3000 mg/Tag | 29 (9,3) | 32 (10,3) |
| 3000 mg/Tag | 33 (10,5) | 29 (9,3) |
| Therapieabbruch, n (%) | 64 (20,4) | 53 (16,9) |
| Studienabbruch, n (%) | 33 (10,5) | 25 (8,0) |
| a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Zahlen basieren, werden im Falle relevanter Abweichung in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet. | | |
| b: Ungarn, Slowakei, Polen, Tschechien | | |
| BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich | | |

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + Metformin | | Glimepirid + Metformin | | Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|------------------------------|--|---------------------------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| DapaZu (52 Wochen) | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 313 | 0 (0) | 312 | 0 (0) | n. b. |
| Morbidität | | | | | |
| kardiale Morbidität ^a | 313 | 4 (1,3) | 312 | 6 (1,9) | 0,66 [0,19; 2,33] ^f ; 0,541 ^g |
| zerebrale Morbidität ^a | 313 | 4 (1,3) | 312 | 5 (1,6) | 0,80 [0,22; 2,94] ^f ; 0,804 ^g |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) ^{b, c} | 313 | 188 (60,1) | 312 | 170 (54,5) | – |
| SUEs ^{c, d} | 313 | 39 (12,5) | 312 | 35 (11,2) | 1,11 [0,72; 1,71]; 0,683 ^g |
| Abbruch wegen UEs | 313 | 27 (8,6) | 312 | 13 (4,2) | 2,07 [1,09; 3,94]; 0,025 ^g |
| symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ^c | | | | | |
| Blutzucker ≤ 50 mg / dl | 311 | 0 (0,0) | 309 | 13 (4,2) | 0,04 [0,00; 0,62]; < 0,001 ^g |
| Blutzucker ≤ 70 mg / dl | 311 | 1 (0,3) | 309 | 66 (21,2) | 0,02 [0,00; 0,11] ^f ; < 0,001 ^g |
| schwere Hypoglykämien | 311 | 0 (0) | 309 | 0 (0) | n. b. |
| Genitalinfektionen ^e | 313 | 25 (8,0) | 312 | 2 (0,6) | 12,46 [2,98; 52,16]; < 0,001 ^g |
| Harnwegsinfektionen ^e | 313 | 24 (7,7) | 312 | 12 (3,8) | 1,99 [1,02; 3,92]; 0,042 ^g |
| Nierenfunktionsstörung / Nierenversagen ^e | 313 | 12 (3,8) | 312 | 7 (2,2) | 1,71 [0,68; 4,28]; 0,264 ^g |
| Amputationen ^h | | k. A. | | k. A. | k. A. |

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimpepid + Metformin (Fortsetzung)

a: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): kardiale Morbidität: „Herzerkrankungen“ (SOC, SUEs ohne Todesfälle), zerebrale Morbidität: „Erkrankungen des Nervensystems“ (SOC, SUEs ohne Todesfälle).

b: Hierbei wurden Hypoglykämien nicht erfasst.

c: Berücksichtigung von Ereignissen unabhängig von Erhalt von Notfallmedikation oder Behandlungsabbruch

d: Hypoglykämien sollten als UEs erfasst werden, wenn die Kriterien für ein SUE erfüllt waren. Solche Hypoglykämien traten in der Studie nicht auf.

e: Zusammengesetzt aus mehreren PTs. Zur Relevanz der Operationalisierung siehe Abschnitt 2.7.2.4.

f: eigene Berechnung, asymptotisch

g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [33])

h: In den Studienunterlagen wird nicht berichtet, dass Amputationen während der Studie stattfanden.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimpepid + Metformin

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + Metformin | | | Glimpepid + Metformin | | | Dapagliflozin + Metformin vs. Glimpepid + Metformin MD [95 %-KI]; p-Wert |
|---|---------------------------|--|--|-----------------------|--|--|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | |
| DapaZu (52 Wochen) | | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| SF-36 ^c | | | | | | | |
| körperlicher Summenscore | 209 | 48,5 (7,8) | 1,1 (5,5) | 224 | 47,9 (8,4) | 0,8 (6,6) | 0,28 [-0,85; 1,42]; k. A. |
| psychischer Summenscore | 210 | 50,0 (9,4) | 0,1 (7,2) | 224 | 49,7 (9,5) | 1,0 (7,7) | -0,93 [-2,33; 0,47]; k. A. |

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: unadjustierte Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte

c: Der SF-26 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in 6 Domänen, die in einem körperlichen und einem psychischen Summenscore zusammengefasst werden. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: short Form (36) Health Survey; vs.: versus

Tabelle 17: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht, IWQOL-Lite und HbA1c) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimperid + Metformin

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + Metformin | | | Glimperid + Metformin | | | Dapagliflozin + Metformin vs. Glimperid + Metformin MD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|--|---|---|--------------------------|---|---|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SE) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SE) | |
| DapaZu (52 Wochen) | | | | | | | |
| Ergänzende Endpunkte | | | | | | | |
| Körpergewicht (kg) | 311 | 97,9 (18,9) | -3,79 (3,73) | 308 | 97,5 (17,9) | 1,71 (3,87) | -5,30 [-5,93; -4,67]; < 0,001 |
| IWQOL-Lite ^c Gesamtscore | 210 | 83,17 (16,21) | 2,50 (13,5) | 224 | 83,65 (16,72) | -0,44 (15,1) | 2,94 [0,25; 5,63]; k. A. Hedges' g: 0,20 [0,02; 0,39] |
| HbA1c (%) ^d | Angaben zur Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf siehe Abbildung 1 und Tabelle 8 | | | | | | |
| | 309 | 8,27 (0,73) | -0,99 (0,81) | 305 | 8,31 (0,75) | -1,16 (0,84) | 0,16 [0,03; 0,30]; 0,017 |
| HbA1c (%) ^e | 310 | 8,27 (0,73) | -0,89 (0,88) | 306 | 8,31 (0,75) | -1,07 (0,90) | 0,18 [0,06; 0,31]; 0,004 |
| <p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population</p> <p>c: Impact of Weight on Quality of Life (IWQoL)-Lite beinhaltet 31 Fragen zu physischer Funktion, Selbstwertgefühl, Sexualeben, Belastbarkeit und dem Arbeitsleben von Personen mit Übergewicht. Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung.</p> <p>d: keine Berücksichtigung von HbA1c-Werten nach Erhalt von Notfallmedikation oder Behandlungsabbruch</p> <p>e: Berücksichtigung aller HbA1c-Werte unabhängig vom Erhalt von Notfallmedikation oder Behandlungsabbruch. Angaben zur Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf liegen für diese Operationalisierung nicht vor.</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: Intention to treat; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p> | | | | | | | |

Tabelle 18: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a | |
|---|---|-----------------------------------|
| | Dapagliflozin + Metformin N = 313 | Glimepirid + Metformin N = 312 |
| DapaZu | | |
| Gesamtrate UEs | 188 (60,1) | 170 (54,5) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 103 (32,9) | 90 (28,8) |
| Nasopharyngitis | 29 (9,3) | 37 (11,9) |
| Bronchitis | 13 (4,2) | 15 (4,8) |
| Harnwegsinfektion | 13 (4,2) | 10 (3,2) |
| Zystitis | 10 (3,2) | 2 (0,6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 39 (12,5) | 37 (11,9) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 34 (10,9) | 41 (13,1) |
| Rueckenschmerzen | 13 (4,2) | 11 (3,5) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 34 (10,9) | 27 (8,7) |
| Kopfschmerz | 10 (3,2) | 5 (1,6) |
| Herzerkrankungen | 14 (4,5) | 14 (4,5) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 19 (6,1) | 14 (4,5) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 17 (5,4) | 11 (3,5) |
| Untersuchungen | 17 (5,4) | 13 (4,2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 13 (4,2) | 13 (4,2) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 10 (3,2) | 17 (5,4) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 14 (4,5) | 13 (4,2) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 16 (5,1) | 11 (3,5) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 18 (5,8) | 6 (1,9) |
| Balanoposthitis | 10 (3,2) | 0 (0,0) |
| Gefaesserkrankungen | 11 (3,5) | 12 (3,8) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 6 (1,9) | 10 (3,2) |
| a: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten. | | |
| b: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 19: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a | |
|--|---|-----------------------------------|
| | Dapagliflozin + Metformin N = 313 | Glimепirid + Metformin N = 312 |
| SOC^b | | |
| DapaZu | | |
| Gesamtrate SUEs | 39 (12,5) | 35 (11,2) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 7 (2,2) | 5 (1,6) |
| Herzerkrankungen | 4 (1,3) | 6 (1,9) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 7 (2,2) | 3 (1,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 4 (1,3) | 5 (1,6) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 6 (1,9) | 2 (0,6) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 6 (1,9) | 2 (0,6) |

a: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten.
b: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 20: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a | |
|--|---|-----------------------------------|
| | Dapagliflozin + Metformin N = 313 | Glimепirid + Metformin N = 312 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| DapaZu | | |
| Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten | 27 (8,6) | 13 (4,2) |
| Untersuchungen | 9 (2,9) | 4 (1,3) |
| Kreatinin-clearance vermindert | 9 (2,9) | 4 (1,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 4 (1,3) | 2 (0,6) |

a: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten.
b: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der 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 | Frage 7 |
|-----------------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|
| Breidert, Matthias | nein | ja / nein | ja / nein | ja / nein | ja | nein | nein |

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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