



IQWiG-Berichte – Nr. 799

**Dapagliflozin  
(Diabetes mellitus Typ 1) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-37  
Version: 1.0  
Stand: 30.07.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 1) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.04.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-37

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Andreas Fritsche, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen

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

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

- Susanne Haag
- Ulrich Grouven
- Inga Overesch
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay

**Schlagwörter:** Dapagliflozin, Insulin, Diabetes mellitus – Typ 1, Nutzenbewertung, NCT02268214, NCT02460978

**Keywords:** Dapagliflozin, Insulin, Diabetes Mellitus – Type 1, Benefit Assessment, NCT02268214, NCT02460978

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>22</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse .....	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	35
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>37</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	37
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	40
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>41</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>44</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	44
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4) .....	44
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	45
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	45
2.7.3.2 Studienpool .....	46
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	46
2.7.4.1 Studiendesign und Population .....	46
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial .....	47
2.7.4.3 Ergebnisse .....	49

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse .....	49
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte .....	50
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	56
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	57
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	57
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	57
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	58
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	58
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	58
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	59
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	59
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	59
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	59
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	59
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>61</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>61</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	61
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	61
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	61
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>63</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	63
3.2.2	Verbrauch .....	63
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	63
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	64

3.2.6	Versorgungsanteile .....	64
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>64</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>65</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>65</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>65</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>66</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>66</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>67</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>69</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Abbildungen der (selbst berechneten) Metaanalysen.....</b>	<b>73</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– HbA1c-Verläufe in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2.....</b>	<b>75</b>
<b>Anhang C</b>	<b>– Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>76</b>
<b>Anhang D</b>	<b>– Diskrepante Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, ergänzende Darstellung .....</b>	<b>79</b>
<b>Anhang E</b>	<b>– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>80</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin.....	3
Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin .....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	19
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin .....	21
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	23
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	24
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität [HbA1c]) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin .....	29
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	30
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin .....	36
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	38
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zu Placebo + Insulin .....	40
Tabelle 18: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	41
Tabelle 19: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	65
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	66
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	66
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (DEPICT 1).....	77

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (DEPICT 2).....	78
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin.....	79

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Design der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 .....	16
Abbildung 2: Insulindosis im Studienverlauf, DEPICT 1, Gesamtpopulation .....	17
Abbildung 3: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ Prozentpunkte .....	73
Abbildung 4: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq 70$ mg/dl).....	73
Abbildung 5: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), Genitalinfektionen .....	73
Abbildung 6: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), Harnwegsinfektionen .....	74
Abbildung 7: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE).....	74
Abbildung 8: zeitlicher Verlauf der HbA1c-Werte in der Gesamtpopulation der Studie DEPICT 1 .....	75
Abbildung 9: zeitlicher Verlauf der HbA1c-Werte in der Gesamtpopulation <sup>3</sup> der Studie DEPICT 2 .....	75

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body-Mass-Index
CGM	Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIVE	Diabetes-Versorgungs-Evaluation
DKA	diabetische Ketoacidose
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Patientenfragebogen)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Hämoglobin A1c
HFS	Hypoglycemia Fear Survey
IE	Internationale Einheit
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STROSA	standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **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. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.04.2018 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.04.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet Humaninsulin oder Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für die Bewertung ergibt sich damit folgende Fragestellung (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Diabetes mellitus Typ 1 mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) <sup>a</sup>
a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten. BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt für die Nutzenbewertung der Festlegung des G-BA.

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

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin oder Insulinanaloga) besteht aus den randomisierten kontrollierten Studien DEPICT 1 und DEPICT 2.

Die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingsstudien) und werden nachfolgend gemeinsam beschrieben. Beide Studien wurden doppelblind, parallel, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin verglichen mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin.

In die Studien wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten mit Insulin (mehrmals tägliche Insulingabe oder Insulinpumpentherapie) behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Behandlungsbeginn einen Hämoglobin A1c (HbA1c) zwischen  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 10,5\%$  und einen BMI  $\geq 18\text{ kg/m}^2$  aufweisen.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation innerhalb der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten mit einem BMI von  $\geq 27\text{ kg/m}^2$ . Diese entsprechen ca. 58 % (DEPICT 1) bzw. 48 % (DEPICT 2) der Studienpopulation.

Die Patientinnen und Patienten erhielten 8 Wochen vor der Randomisierung eine Optimierung der Insulinbehandlung, um ihre Diabeteskontrolle zu verbessern (sogenannte Lead-in-Phase). Die Optimierung der Insulinbehandlung fand dabei nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes auf Basis der durch die Patientin oder den Patienten gemessenen Blutglukosewerte und im Einklang mit den individuellen Bedürfnissen der Patientin oder des Patienten sowie den lokalen Leitlinien statt. Zu Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation (Dapagliflozin bzw. Placebo) wurde im Studienprotokoll eine Reduktion der Insulindosis um bis zu 20 % empfohlen, um das initiale Risiko von Hypoglykämien zu senken. Dies entspricht zwar der Empfehlung in der Fachinformation von Dapagliflozin. Für den Vergleichsarm entsteht dadurch jedoch zunächst eine inadäquate Behandlung, da die Dosis trotz optimierter Insulintherapie gesenkt wurde. Dies wurde endpunktspezifisch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Im weiteren Studienverlauf konnte die Insulinbehandlung nach den oben genannten Kriterien patientenindividuell angepasst und optimiert werden.

Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studien jeweils 52 Wochen und unterteilte sich in eine 24-wöchige Kurzzeittherapie, gefolgt von einer 28-wöchigen Langzeittherapie.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Veränderung des HbA1c-Werts von Behandlungsbeginn zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität sowie zu UEs einschließlich Hypoglykämien und diabetischen Ketoacidosen (DKAs).

### ***Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide DEPICT-Studien als niedrig eingestuft.

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig eingestuft. Für die Operationalisierungen der Endpunkte HbA1c und Hypoglykämien wird das Verzerrungspotenzial in beiden Studien aufgrund der bis zu 20%igen Reduktion der Insulindosis zu Behandlungsbeginn als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität gemessen mit der Hypoglycemia Fear Survey II (HFS-II) Worry Subscale und zum Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ 5D) werden aufgrund fehlender Werte als hoch verzerrt hoch eingestuft.

Für die Studie DEPICT 1 ergibt sich das Problem, dass es bei den ersten 55 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einem Randomisierungsfehler kam. Der pU schließt diese falsch randomisierten Patientinnen und Patienten allerdings ohne weitere Begründung nur für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte aus. Daher wird in der Studie DEPICT 1 für alle Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme der Hypoglykämien, siehe oben) als niedrig bewertet.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zu Woche 52 herangezogen. Aus der Metaanalyse können maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

- Gesamtmortalität

In beiden Studien sind nach jeweils 52 Wochen keine Todesfälle aufgetreten. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Morbidität*

- HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen

Für den HbA1c-Wert werden 2 verschiedene Operationalisierungen herangezogen und gemeinsam bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Für die **Veränderung des HbA1c-Werts** ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Das 95 %-KI des Effekts liegt allerdings nicht vollständig außerhalb der allgemein

verwendeten Relevanzgrenze von 0,3 Prozentpunkten, die auch von den Zulassungsbehörden zur Beurteilung eines klinisch relevanten Gruppenunterschieds verwendet wird. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Für die **Responderanalyse HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$  %** ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

Zusammenfassend zeigt sich auf Basis der Responderanalyse (Reduktion um 0,5 Prozentpunkte) ein relevanter Unterschied bei der Reduktion des HbA1c-Werts zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Bei der Betrachtung der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts kann ein irrelevanter Gruppenunterschied zwar nicht ausgeschlossen werden, die Effektrichtung ist jedoch konsistent zu den Ergebnissen der Responderanalyse. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt HbA1c (als ausreichend valider Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- HFS-II (Worry Subscale)

Der Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) wurde nur in der Studie DEPICT 2 erhoben. In der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Die Angaben zur Anzahl der Ereignisse für diesen Endpunkt widersprechen sich teilweise innerhalb des Dossiers des pU (Modul 4 A bzw. Modul 5). Aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen lässt sich nicht ermitteln, welche Ereignisraten korrekt sind. Beide Ereignisraten zeigen allerdings in der Metaanalyse jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für den Endpunkt symptomatische, bestätigte Hypoglykämien lagen nur Ergebnisse für den Plasmaglukosegrenzwert 70 mg/dl vor. Auswertungen zum Grenzwert 54 mg/dl fehlen. In der Metaanalyse für symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq$  70 mg/dl) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwere Hypoglykämien

Die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien abzubilden.

- schwerwiegende Hypoglykämien (bevorzugter Begriff [PT], SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- diabetische Ketoacidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen legt der pU nur die Ergebnisse zur Kategorie „definitive DKAs“ vor. Hier zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Da relevante Informationen zu den DKAs fehlen, ist eine abschließende Bewertung basierend allein auf den Daten zu den definitiven DKAs nicht möglich.

- Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UE)

Für die Endpunkte Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

- Harnwegsinfektionen

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- spezifische SUEs

Die Ergebnisse zu SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, sodass eine Beurteilung potenziell relevanter spezifischer SUEs basierend auf den Studienergebnissen nicht möglich ist.

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

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

In der Gesamtschau zeigen sich 1 positiver und 2 negative Effekte von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zu Placebo + Insulin bei allerdings unvollständiger Datenlage.

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Werts ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dapagliflozin. Für den HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen liegen allerdings keine Informationen vor, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt werden könnte (beispielsweise eine Surrogatvalidierung über das Konzept eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts [3]). Daher kann das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifiziert werden. Dem stehen Belege für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen gegenüber. Für den Bereich Nebenwirkungen wurden die Daten nicht vollständig vorgelegt.

Insgesamt ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin (Humaninsulin sowie Insulinanaloga) bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, nicht belegt.

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

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Diabetes mellitus Typ 1 mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet Humaninsulin oder Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für die Bewertung ergibt sich damit folgende Fragestellung (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Diabetes mellitus Typ 1 mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) <sup>a</sup>
<p>a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt für die Nutzenbewertung der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. 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 + Insulin (Stand zum 13.02.2019)
- bibliografische Recherche zu Dapagliflozin (letzte Suche am 14.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 13.02.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 29.04.2019).

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MB102229 (DEPICT 1 <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
MB102230 (DEPICT 2 <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin + Insulin stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die beiden Zwillingsstudien DEPICT 1 und DEPICT 2, die Dapagliflozin + Insulin direkt mit einer Behandlung mit Placebo + Insulin vergleichen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
DEPICT 1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$ und $\leq 75$ Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulinbehandlung seit mindestens 12 Monaten</li> <li>▪ HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Screenings zwischen <math>\geq 7,7\%</math> und <math>\leq 11\%</math></li> <li>▪ HbA1c-Wert zwischen <math>\geq 7,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math> (1 Woche vor Behandlungsbeginn)</li> <li>▪ BMI <math>\geq 18,5</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul> bezüglich der medizinischen Vergangenheit bestanden einige Ausschlusskriterien <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dapagliflozin 5 mg + Insulin (N = 259 + 18)<sup>c</sup></li> <li>▪ Dapagliflozin 10 mg + Insulin (N = 259 + 37)<sup>c, d</sup></li> <li>▪ Placebo + Insulin (N = 260)</li> </ul> davon relevante Teilpopulation <sup>e</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dapagliflozin 5 mg + Insulin (n = 145 + 14)<sup>c</sup></li> <li>▪ Placebo + Insulin (n = 154)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Lead-in-Phase</li> <li>▪ Lead-in-Phase: 8-wöchige Phase zur Optimierung der Insulinbehandlung<sup>f</sup></li> <li>▪ Behandlungsphase: 52 Wochen (24 Wochen Kurzzeittherapie + 28 Wochen Langzeittherapie)</li> <li>▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen</li> </ul>	96 Zentren in 17 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Rumänien, Schweden, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  11/2014–08/2017	primär: Veränderung des HbA1c-Werts nach 24 Wochen sekundär: Mortalität, Morbidität, Gesundheitszustand, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
DEPICT 2	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$ und $\leq 75$ Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulinbehandlung seit mindestens 12 Monaten</li> <li>▪ HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Screenings zwischen <math>\geq 7,7\%</math> und <math>\leq 11\%</math></li> <li>▪ HbA1c-Wert zu Behandlungsbeginn zwischen <math>\geq 7,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math></li> <li>▪ BMI <math>\geq 18,5</math> kg/m<sup>2</sup> bezüglich der medizinischen Vergangenheit bestanden einige Ausschlusskriterien<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dapagliflozin 5 mg + Insulin (N = 271)</li> <li>▪ Dapagliflozin 10 mg + Insulin (N = 270)<sup>d</sup></li> <li>▪ Placebo + Insulin (N = 272)</li> </ul> davon relevante Teilpopulation <sup>e</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dapagliflozin 5 mg + Insulin (n = 127)</li> <li>▪ Placebo + Insulin (n = 135)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Lead-in-Phase</li> <li>▪ Lead-in-Phase: 8-wöchige Phase zur Optimierung der Insulinbehandlung<sup>f</sup></li> <li>▪ Behandlungsphase: 52 Wochen (24 Wochen Kurzzeittherapie + 28 Wochen Langzeittherapie)</li> <li>▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen</li> </ul>	148 Zentren in 13 Ländern: Argentinien, Belgien, Chile, Deutschland, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, USA, Vereinigtes Königreich 07/2015–04/2018	primär: Veränderung des HbA1c-Werts nach 24 Wochen sekundär: Mortalität, Morbidität, Gesundheitszustand, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Ausschlusskriterien waren z. B. vorhergehender Diabetes mellitus Typ 2, diabetische Ketoacidose (die einen medizinischen Eingriff erfordert) sowie vorhergehende Krankenhausaufenthalte zur glykämischen Kontrolle jeweils innerhalb 1 Monats vor dem Screening oder Symptome eines schlecht kontrollierten Diabetes.</p> <p>c: Aufgrund eines Randomisierungsfehlers wurde die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten um 55 erhöht. Die ersten 55 Patientinnen und Patienten wurden für die Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</p> <p>d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet darf Dapagliflozin nur bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> angewendet werden [4].</p> <p>f: Die Optimierung der Insulintherapie fand dabei nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes auf Basis der durch die Patientin oder den Patienten gemessenen Blutglukosewerte und im Einklang mit den individuellen Bedürfnissen der Patientin oder des Patienten sowie den lokalen Leitlinien statt.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Studie	Intervention	Vergleich
DEPICT 1	<p>Dapagliflozin 5 mg (1-mal täglich unabhängig von der Uhrzeit, oral)</p> <p>+</p> <p>Insulin (mehrmals tägliche Insulingabe [mindestens 3-mal/Tag] oder Insulinpumpentherapie)<sup>a</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nach der 1. Gabe der Studienmedikation wird empfohlen die Insulindosis um bis zu 20 % zu reduzieren, um das Hypoglykämierisiko zu minimieren. Diese Reduktion war nicht obligatorisch und oblag bezüglich Zeitpunkt und Ausmaß dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes<sup>b</sup>.</li> <li>▪ Die Insulintherapie konnte im Studienverlauf individuell optimiert und angepasst werden. Die Optimierung der Insulintherapie fand dabei nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes auf Basis der durch die Patientin oder den Patienten gemessenen Blutglukosewerte und im Einklang mit den individuellen Bedürfnissen der Patientin oder des Patienten sowie den lokalen Leitlinien statt.</li> </ul>	<p>Placebo</p> <p>+</p>
<p><b>Begleitende Maßnahmen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unterlagen zur Schulung der Patientinnen und Patienten wurden durch den pU zur Verfügung gestellt.</li> <li>▪ Zu Beginn der Lead-in-Phase erfolgte eine Beratung (durch qualifiziertes Personal) hinsichtlich Ernährung und körperlicher Bewegung gemäß ADA oder vergleichenden lokalen Leitlinien.</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten wurden dazu angehalten, sich über den gesamten Studienverlauf an die entsprechenden Empfehlungen zu halten.</li> </ul> <p><b>Verbotene Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antihyperglykämische Medikation (zusätzlich zur Studienmedikation und Insulin)</li> <li>▪ Arzneimittel zur Senkung des Körpergewichts</li> <li>▪ neu angesetzte systemische Kortikosteroid-Therapie, die <math>\geq 5</math> Tage dauert (inhalative und topische Anwendung waren erlaubt)</li> <li>▪ paracetamolhaltige Arzneimittel während der Verwendung eines Geräts zur kontinuierlichen Blutglukosemessung und 24 Stunden vor dem Einsetzen des Geräts</li> </ul> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alle Patientinnen und Patienten mussten seit mindestens 12 Monaten mit Insulin behandelt worden sein und                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Methode der Insulinverabreichung (mehrmals tägliche Insulingabe oder Insulinpumpentherapie) musste seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening unverändert sein.</li> <li>▫ Patientinnen und Patienten müssen seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening eine gesamte Insulindosis von <math>\geq 0,3</math> IE/kg/Tag aufweisen.</li> <li>▫ bei mehrmals täglicher Insulingabe, müssen mindestens 3 Injektionen pro Tag erfolgen.</li> </ul> </li> </ul>		
DEPICT 2	Siehe DEPICT 1	
<p>a: Ein Wechsel zwischen mehrmals täglicher Insulingabe und Insulinpumpentherapie im Studienverlauf war nicht erlaubt (Ausnahme: Defekt der Insulinpumpe). Genaue Vorgaben hinsichtlich der Art des Insulins gab es in den Studien nicht.</p> <p>b: Bei erfolgter Insulinreduktion sollte unter engmaschiger Kontrolle (mindestens 4 Blutzuckermessungen pro Tag in den ersten beiden Wochen) des Blutzuckers eine Rücktitration auf die Ausgangsdosis angestrebt werden.</p> <p>ADA: American Diabetes Association; IE: Internationale Einheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

## Studiendesign

Die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingstudien) und werden nachfolgend gemeinsam beschrieben. Beide Studien wurden doppelblind, parallel, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin (5 mg bzw. 10 mg) verglichen mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin. Die Anwendung erfolgte gemäß Fachinformation [4]. Die Studien waren multizentrisch angelegt. In die Studien wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten mit Insulin (mehrmals tägliche Insulingabe oder Insulinpumpentherapie) behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Behandlungsbeginn einen Hämoglobin A1c (HbA1c) zwischen  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 10,5\%$  und einen BMI  $\geq 18\text{ kg/m}^2$  aufweisen. Antihyperglykämische Medikationen (zusätzlich zur Studienmedikation und Insulin) waren in den Studien jeweils nicht erlaubt.

In der Studie DEPICT 1 wurden insgesamt 833<sup>1</sup> und in der Studie DEPICT 2 insgesamt 815 Patientinnen und Patienten jeweils im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Dapagliflozin (5 mg und 10 mg) und Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bestehenden, individuellen Insulintherapie verabreicht wurden. Die Stratifizierung erfolgte dabei anhand des derzeitigen Gebrauchs einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM [ja / nein]), der Methode der Insulinverabreichung (mehrmals tägliche Insulingabe oder Insulinpumpentherapie) und dem HbA1c-Ausgangswert ( $< 9,0\%$  /  $\geq 9,0\%$ ). Für die Nutzenbewertung relevant ist in beiden Studien nur der Behandlungsarm mit der für diese Indikation zugelassenen Dapagliflozin-Dosis von 5 mg im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 1 zeigt schematisch das (identische) Design der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2.

---

<sup>1</sup> Aufgrund eines Randomisierungsfehlers wurden die ersten 55 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten falsch randomisiert. Statt im Verhältnis 1:1:1 wurden diese Patientinnen und Patienten fälschlicherweise im Verhältnis 1:2:0 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten wurde daher um 55 erhöht (auf dann insgesamt 833). Die falsch randomisierten 55 Patientinnen und Patienten wurden allerdings nur für Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Dieser Randomisierungsfehler wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

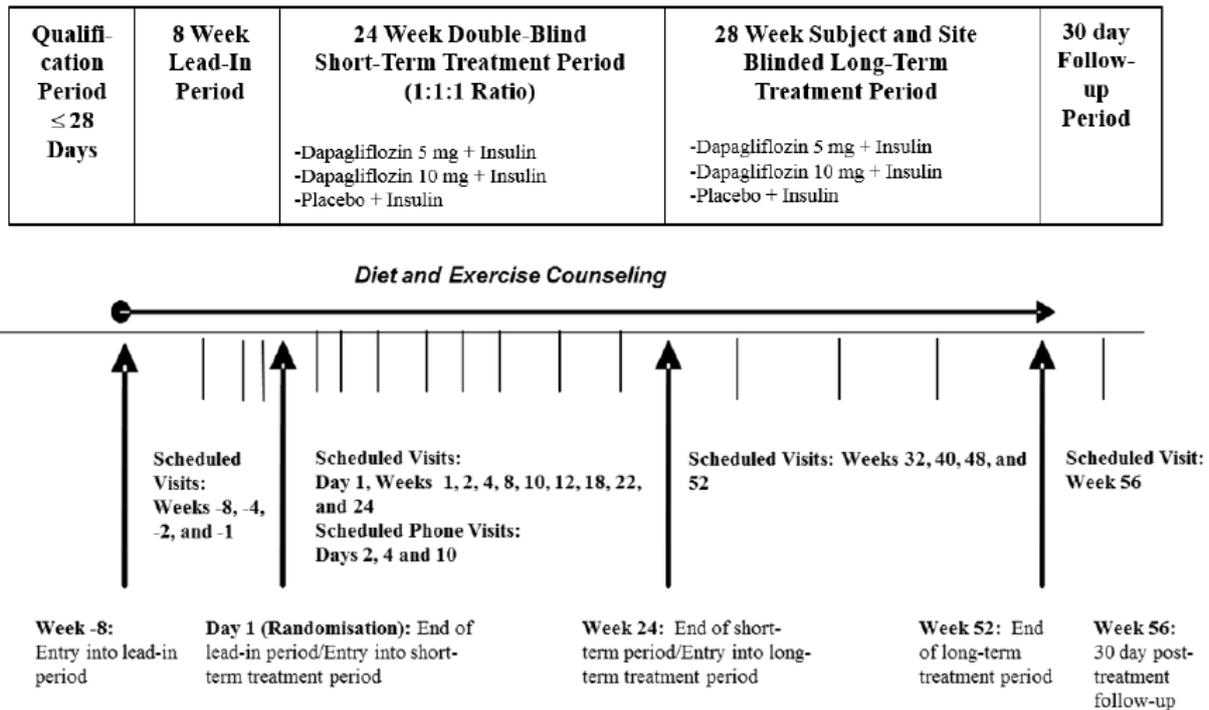


Abbildung 1: Design der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2

Die Patientinnen und Patienten erhielten 8 Wochen vor der Randomisierung eine Optimierung der Insulinbehandlung, um ihre Diabeteskontrolle zu verbessern (sogenannte Lead-in-Phase). Diese 8-wöchige Optimierungsphase ist relevant, um sicher zu stellen, dass der Behandlungseffekt von Dapagliflozin gegenüber Placebo nicht allein durch eine Insulinanpassung hätte erreicht werden können. Genaue Vorgaben hinsichtlich der Art des Insulins gab es in den Studien nicht. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten in den Studien sowohl Humaninsulin als auch Insulinanaloga verwendet haben. Die Optimierung der Insulinbehandlung fand dabei nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes auf Basis der durch die Patientin oder den Patienten gemessenen Blutglukosewerte und im Einklang mit den individuellen Bedürfnissen der Patientin oder des Patienten sowie den lokalen Leitlinien statt. Zusätzlich wurden den Patientinnen und Patienten Schulungsunterlagen zur Verfügung gestellt. Zu Beginn der Lead-in-Phase erfolgte zusätzlich eine Beratung (durch qualifiziertes Personal) hinsichtlich Ernährung und körperlicher Bewegung gemäß den Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) oder vergleichenden lokalen Leitlinien. Die Patientinnen und Patienten wurden dazu angehalten, sich über den gesamten Studienverlauf an die entsprechenden Empfehlungen zu halten. Jeder Patientin oder jedem Patienten wurde zudem ein Gerät zur Messung der Blutglukose und der Ketonkörper zur Verfügung gestellt und die Patientinnen und Patienten wurden im Umgang mit diesen Geräten geschult.

Während der Lead-in-Phase wurde die Insulindosis in der DEPICT-1-Studie um durchschnittlich 14,8 % und in der DEPICT-2-Studie um durchschnittlich 19,1 % erhöht. Dies führte zu einer durchschnittlichen Reduktion des HbA1c-Spiegels von -0,262 % (DEPICT 1) bzw. -0,343 % (DEPICT 2) zum Ende der Lead-in-Phase.

Zu Behandlungsbeginn wurde im Studienprotokoll eine Reduktion der Insulindosis um bis zu 20 % empfohlen, um das initiale Risiko von Hypoglykämien zu senken. Für den Dapagliflozinarm entspricht das zwar der Empfehlung in der Fachinformation [4]. Für den Vergleichsarm entsteht dadurch jedoch zunächst eine inadäquate Behandlung, da die Dosis trotz optimierter Insulintherapie gesenkt wurde. Die Reduktion führt jedoch potenziell zu einer Unterschätzung der Hypoglykämien und zu einer Überschätzung des HbA1c-Werts im Vergleichsarm. Die Insulinreduktion war zwar nicht obligatorisch und oblag bezüglich Zeitpunkt und Ausmaß dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Aufgrund der Verblindung der Studienmedikation und der Gruppenzuteilung mussten die Studienärztinnen und -ärzte allerdings grundsätzlich, d. h. auch für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, davon ausgehen, dass eine zusätzliche Blutzuckersenkung durch Dapagliflozin erfolgt. Dem entsprechend ist im Vergleichsarm trotz vorhergehender Optimierungsphase eine relevante Reduktion der mittleren Insulindosis direkt zu Studienbeginn zu beobachten (siehe Abbildung 2). Bei erfolgter Reduktion sollte unter engmaschiger Kontrolle (mindestens 4 Blutzuckermessungen pro Tag in den ersten beiden Wochen) des Blutzuckers eine Rücktitration auf die Ausgangsdosis angestrebt werden.

Auch im weiteren Studienverlauf konnte die Insulinbehandlung nach den oben genannten Kriterien patientenindividuell angepasst und optimiert werden. Die Insulindosis ist im Vergleichsarm der beiden Studien nach initialer Reduktion um im Mittel ca. 5 IE (entspricht etwa 7 % der mittleren Gesamtinsulindosis) im weiteren Studienverlauf wieder auf den Ausgangswert angestiegen (siehe exemplarisch Abbildung 2). Die Tatsache, dass die Insulindosis trotz der Möglichkeit einer Optimierung der Insulintherapie im Studienverlauf nicht über den Ausgangswert zu Behandlungsbeginn anstieg, deutet auf eine ausreichende Optimierung der Insulintherapie in der Lead-in-Phase hin.

**Figure 4** Change from baseline in total daily insulin over time – 52-week short-term + long-term treatment period (full analysis set)

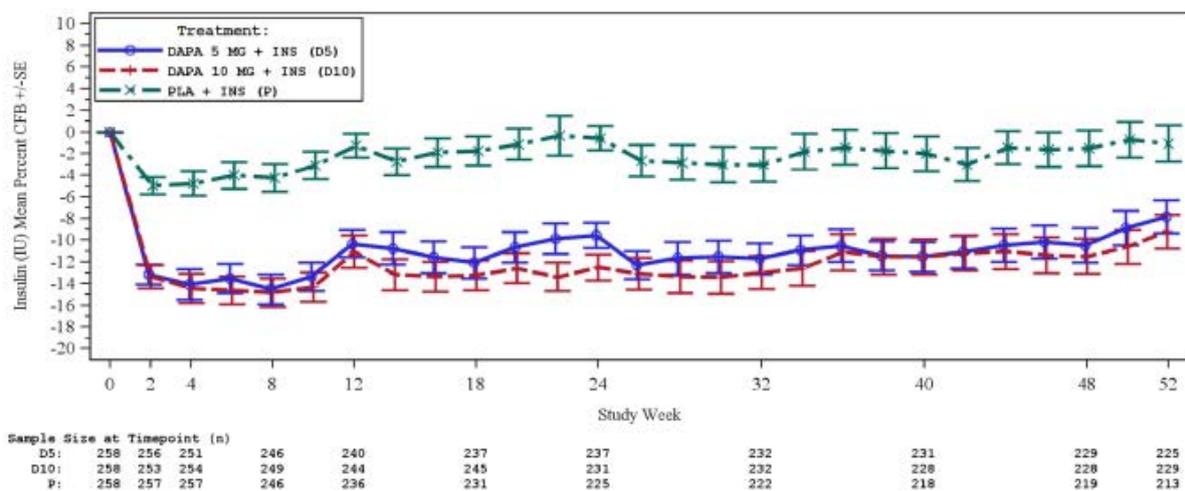


Abbildung 2: Insulindosis im Studienverlauf, DEPICT 1, Gesamtpopulation

Für die Nutzenbewertung wird basierend auf den vorliegenden Angaben insgesamt von einer ausreichend optimierten Insulintherapie in der Lead-in-Phase bzw. im weiteren Studienverlauf ausgegangen und damit auch von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2. Die sich aus der Insulinreduktion im Vergleichsarm ergebenden Konsequenzen werden bei der Bewertung des endpunkt-spezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studien jeweils 52 Wochen und unterteilte sich in eine 24-wöchige Kurzzeittherapie, gefolgt von einer 28-wöchigen Langzeittherapie. Die Nachbeobachtungsdauer betrug jeweils 4 Wochen. Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse nach 52 Wochen.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Veränderung des HbA1c-Werts von Behandlungsbeginn zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs) einschließlich Hypoglykämien und diabetischen Ketoacidosen (DKAs). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden DEPICT-Studien nicht untersucht.

### **Relevante Teilpopulation**

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation innerhalb der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 in Ergänzung zu Insulin mit einem BMI von  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  [4].

Der pU legt entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet Ergebnisse für die relevante Teilpopulation aus den beiden Studien vor (Patientinnen und Patienten mit einem BMI von  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ), die als Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung dienen. Die relevante Teilpopulation umfasst für die DEPICT-1-Studie ca. 58 % (N = 299) und für die DEPICT-2-Studie ca. 48 % (N = 262) der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der relevanten Teilpopulation der in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:  
Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Studie Charakteristika Kategorie	DEPICT 1		DEPICT 2	
	Dapagliflozin + Insulin	Placebo + Insulin	Dapagliflozin + Insulin	Placebo + Insulin
	N <sup>a</sup> = 145	N <sup>a</sup> = 154	N <sup>a</sup> = 127	N <sup>a</sup> = 135
Alter [Jahre], MW (SD)	46 (13)	45 (13)	43 (13)	45 (13)
Altersklassen, n (%)				
< 35 Jahre	35 (24)	37 (24)	37 (29)	35 (26)
35 bis < 50 Jahre	49 (34)	56 (36)	44 (35)	45 (33)
≥ 50 Jahre	61 (42)	61 (40)	46 (36)	55 (41)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	47 / 53	60 / 40	54 / 46
Ethnie, n (%)				
kaukasisch	138 (95,2)	150 (97,4)	110 (86,6)	114 (84,4)
andere <sup>b</sup>	7 (4,8 <sup>c</sup> )	4 (2,6 <sup>c</sup> )	17 (13,4 <sup>c</sup> )	21 (15,6 <sup>c</sup> )
Körpergewicht (kg), MW (SD)	90,90 (17,36)	94,05 (16,19)	91,59 (14,13)	91,57 (16,83)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), MW (SD)	31,97 (5,16)	31,94 (4,06)	31,52 (4,08)	31,76 (4,45)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)				
≤ 30	63 (43,4)	65 (42,2)	62 (48,8)	54 (40,0)
> 30	82 (56,6)	89 (57,8)	65 (51,2)	81 (60,0)
Nierenfunktion GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), n (%)				
< 60	7 (4,8)	13 (8,4)	8 (6,3)	5 (3,7)
≥ 60 bis < 90	82 (56,6)	73 (47,4)	60 (47,2)	73 (54,1)
≥ 90	56 (38,6)	68 (44,2)	59 (46,5)	57 (42,2)
geografische Region, n (%)				
Nordamerika	43 (29,7)	52 (33,8)	62 (48,8)	57 (42,2)
Lateinamerika	7 (4,8)	6 (3,9)	16 (12,6)	13 (9,6)
Europa	81 (55,9)	94 (61,0)	36 (28,3)	49 (36,3)
Asien/Pazifik	14 (9,7)	2 (1,3)	13 (10,2)	16 (11,9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	21,43 (12,10)	23,09 (12,43)	20,10 (10,30)	21,25 (11,68)
HbA1c-Ausgangswert, MW (SD)	8,51 (0,67)	8,42 (0,59)	8,35 (0,58)	8,39 (0,64)
HbA1c-Klassen, n (%)				
< 8,0 %	32 (22,1)	41 (26,6)	36 (28,3)	43 (31,9)
≥ 8,0 % bis < 9,0 %	80 (55,2)	83 (53,9)	73 (57,5)	64 (47,4)
≥ 9,0 %	33 (22,8)	30 (19,5)	18 (14,2)	28 (20,7)
Insulin-Ausgangswert, (IE/kg) MW (SD)	0,79 (0,64)	0,77 (0,28)	0,77 (0,28)	0,75 (0,25)
Methode der Insulinverabreichung, n (%)				
MDI	83 (57,2)	89 (57,8)	69 (54,3)	79 (58,5)
CSII	62 (42,8)	65 (42,2)	58 (45,7)	56 (41,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:  
Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	DEPICT 1		DEPICT 2	
	Dapagliflozin + Insulin	Placebo + Insulin	Dapagliflozin + Insulin	Placebo + Insulin
	N <sup>a</sup> = 145	N <sup>a</sup> = 154	N <sup>a</sup> = 127	N <sup>a</sup> = 135
Gebrauch von CGM, n (%)				
ja	42 (29,0)	46 (29,9)	46 (36,2)	35 (25,9)
nein	103 (71,0)	108 (70,1)	81 (63,8)	100 (74,1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: beinhaltet: Schwarze, Asiaten und Andere c: eigene Berechnung BMI: Body-Mass-Index; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Insulinpumpentherapie); HbA1c: Hämoglobin A1c; IE: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; MDI: Multiple Daily Injections; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika für die relevanten Teilpopulationen sind sowohl zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 als auch zwischen den Studien selbst jeweils weitgehend vergleichbar. In beiden Studien waren die Patientinnen und Patienten im Mittel ca. 45 Jahre alt. Es wurden jeweils in etwa gleich viele Männer und Frauen eingeschlossen, die meist kaukasischer Herkunft waren (DEPICT 1: ca. 95 %, DEPICT 2: ca. 85 %). Es wurden überwiegend Patientinnen und Patienten aus Europa (DEPICT 1 ca. 60 %, DEPICT 2 ca. 30 %) und Nordamerika (DEPICT 1 ca. 30 %, DEPICT 2 ca. 45 %) eingeschlossen. Das durchschnittliche Körpergewicht lag in beiden Studien etwas über 90 kg und die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug jeweils über 20 Jahre. Der mittlere HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn in beiden Studien ungefähr bei 8,5 % und die mittlere Insulin-Ausgangsdosis betrug in beiden Studien jeweils ca. 0,77 IE/kg. In beiden Studien wurden ca. 57 % der Patientinnen und Patienten jeweils in beiden Armen mit einer mehrmals täglichen Insulingabe behandelt (mindestens 3-mal/Tag) und die übrigen ca. 43 % erhielten eine Insulinpumpentherapie. Bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten in beiden Studien wurde die Blutglukose mithilfe einer CGM überwacht. Für die übrigen ca. 70 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ohne CGM bleibt unklar, ob durch den Einsatz der CGM eine weitere Optimierung der Insulintherapie möglich gewesen wäre. Insgesamt legt die Evidenzlage einen positiven Einfluss der CGM auf die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 nahe [5].

Einige der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den DEPICT-Studien wiesen eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min auf, obwohl bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation keine Behandlung mit Dapagliflozin begonnen werden soll [4]. Diese Patientinnen und Patienten hat der pU bei der Ermittlung der Patientenzahlen (siehe

Kapitel 3) auch nicht berücksichtigt. Es ist unklar, warum der pU dies bei der Bildung der relevanten Teilpopulationen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt hat. Da dies in den Dapagliflozinarmen der beiden Studien nur ca. 5,5 % der Patientinnen und Patienten betraf, ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Angaben zur Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen für die Gesamtpopulationen ist jedoch nicht von einem relevanten Anteil an Therapie- beziehungsweise Studienabbrechern in der Teilpopulation auszugehen. Insgesamt haben 84,4 % (DEPICT 1) bzw. 82,3 % (DEPICT 2) der randomisierten Patientinnen und Patienten der relevanten Behandlungsarme in der Gesamtpopulation die Studie beendet.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DEPICT 1	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DEPICT 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Anfänglicher Randomisierungsfehler bei den ersten 55 Patientinnen und Patienten aufgrund eines Systemfehlers. Diese wurden nur für die Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich für die Studie DEPICT 1 durch den Randomisierungsfehler bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 sowie 2.7.4.2 beschrieben.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Veränderung des mittleren HbA1c-Werts (mit der allgemein verwendeten Relevanzgrenze von 0,3 Prozentpunkten) sowie individuelle HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$  Prozentpunkte als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
  - Hypoglycemia Fear Survey II (HFS-II) Worry Subscale
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Abbruch wegen UEs
  - symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 54$  mg/dl)
  - symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl)
  - schwere Hypoglykämien
  - schwerwiegende Hypoglykämien (PT [bevorzugter Begriff], SUE)
  - diabetische Ketoacidosen
  - Genitalinfektionen (erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU)
  - Harnwegsinfektionen (erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs / SUEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Die vom pU herangezogenen Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts werden in der vorliegenden Bewertung lediglich ergänzend dargestellt.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Studie	Endpunkte																
	Gesamt mortalität	Veränderung des HbA1c-Werts	HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ Prozentpunkte	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	HFS-II (Worry Subscale)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq 54$ mg/dl)	Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq 70$ mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	Diabetische Ketoacidosen	Genitalinfektionen <sup>a</sup>	Harnwegsinfektionen <sup>a</sup>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	Weitere spezifische SUEs
DEPICT 1	ja	ja	ja	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	nein <sup>e</sup>	ja	(ja) <sup>f</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>g</sup>
DEPICT 2	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	nein <sup>e</sup>	ja	(ja) <sup>f</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>g</sup>

a: erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU  
b: Endpunkt nicht erhoben  
c: diskrepante Angaben im Dossier des pU (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung)  
d: Der pU legt keine Auswertungen mit dem Plasmaglukosegrenzwert 54 mg/dl vor.  
e: Die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien adäquat abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).  
f: Der pU legt lediglich Daten zu einem Teil der beobachteten DKAs vor (DKAs, die von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee als definitive DKAs eingestuft wurden). Eine vollständige Bewertung der DKAs in den Studien ist basierend auf dieser Operationalisierung nicht möglich (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).  
g: Die Ergebnisse zu SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, sodass eine Beurteilung potenziell relevanter spezifischer SUEs basierend auf den Studienergebnissen nicht möglich ist.

DKA: diabetische Ketoacidose; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: Hämoglobin A1c; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey II; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Studie	Studienebene	Endpunkte																
		Gesamtmortalität	Veränderung des HbA1c-Werts	HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ Prozentpunkte	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	HFS-II (Worry Subscale)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq 54$ mg/dl)	Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq 70$ mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUEs)	Diabetische Ketoacidosen	Genitalinfektionen <sup>a</sup>	Harnwegsinfektionen <sup>a</sup>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	Weitere spezifische SUEs
DEPICT 1	N	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	H <sup>b</sup>	- <sup>f</sup>	- <sup>g</sup>	H <sup>b,c</sup>	- <sup>h</sup>	H <sup>b,c</sup>	H <sup>b,i</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	- <sup>j</sup>
DEPICT 2	N	N	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>	N	- <sup>f</sup>	- <sup>g</sup>	H <sup>c</sup>	- <sup>h</sup>	H <sup>c</sup>	N <sup>i</sup>	N	N	N	- <sup>j</sup>

a: erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU  
b: 55 falsch randomisierte Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung).  
c: Aufgrund der empfohlenen bis zu 20%igen Reduktion der Insulindosis zu Behandlungsbeginn werden im Vergleichsarm die Hypoglykämien potenziell unterschätzt sowie der HbA1c-Wert potenziell überschätzt.  
d: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) und großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)  
e: Endpunkt nicht erhoben  
f: diskrepante Angaben im Dossier des pU (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung)  
g: Der pU legt keine Auswertungen mit dem Plasmaglukosegrenzwert 54 mg/dl vor.  
h: Die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).  
i: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bezieht sich auf die vom pU ausgewählte Operationalisierung definitive DKAs.  
j: Die Ergebnisse zu SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, sodass eine Beurteilung potenziell relevanter spezifischer SUEs basierend auf den Studienergebnissen nicht möglich ist.

DKA: diabetische Ketoacidose; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; H: hoch; HbA1c: Hämoglobin A1c; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey II; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials erfolgt (sofern sinnvoll) gemeinsam für die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2.

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse beider Operationalisierungen zum Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (Veränderung des HbA1c-Werts und Reduktion des HbA1c-Werts um  $\geq 0,5$  Prozentpunkte) werden entgegen der Einschätzung des pU in beiden Studien als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich durch die bis zu 20%ige Reduktion der Insulindosis zu Behandlungsbeginn. Diese Reduktion wurde auch im Vergleichsarm empfohlen, in dem nach entsprechender Insulinanpassung in der Lead-in-Phase eigentlich eine optimale Insulindosis vorliegen sollte. Folglich wurde der HbA1c-Wert durch die inadäquate Senkung der Insulindosis ggf. erhöht, sodass der Effekt für den Endpunkt HbA1c im Vergleichsarm potenziell überschätzt wird und die Hypoglykämieraten im Vergleichsarm potenziell unterschätzt werden.

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität gemessen mit der HFS-II-Skala und zum Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS werden aufgrund fehlender Werte in beiden Studien als hoch verzerrt eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse für diese Endpunkte als niedrig verzerrt einstuft.

Für die Studie DEPICT 1 ergibt sich das Problem, dass es bei den ersten 55 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einem Randomisierungsfehler kam. Der pU schließt diese falsch randomisierten Patientinnen und Patienten allerdings ohne weitere Begründung nur für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte aus. Daher wird in der Studie DEPICT 1 für alle Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der lediglich die Ergebnisse der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) als hoch verzerrt einstuft, allerdings mit einer abweichenden Begründung (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme der Hypoglykämien, siehe oben) als niedrig bewertet. Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) als hoch verzerrt einstuft.

Weitere Informationen zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.7.4.2.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dapagliflozin + Insulin mit Placebo + Insulin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zusammen. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.

Tabellen mit den häufigen UEs finden sich in Anhang C. Angaben zu den häufigen SUEs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, sind jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung erforderlich (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In die Nutzenbewertung sind die Daten für den gesamten Studienzeitraum (52 Wochen) eingeflossen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.3).

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:  
Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
DEPICT 1	159	0 (0)	154	0 (0)	–
DEPICT 2	127	0 (0)	135	0 (0)	–
Gesamt					–
<b>Nebenwirkungen</b>					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>					
DEPICT 1	159	122 (76,7)	154	115 (74,7)	–
DEPICT 2	127	105 (82,7)	135	102 (75,6)	–
SUEs					
DEPICT 1	159	19 (11,9)	154	16 (10,4)	1,15 [0,61; 2,15]; 0,662
DEPICT 2	127	13 (10,2)	135	9 (6,7)	1,54 [0,68; 3,47]; 0,302
Gesamt <sup>a</sup>					1,29 [0,79; 2,13]; 0,310
Abbruch wegen UEs					
DEPICT 1		diskrepante Angaben im Dossier des pU <sup>b</sup>			–
DEPICT 2		diskrepante Angaben im Dossier des pU <sup>b</sup>			–
Gesamt					–
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl)					
DEPICT 1		keine Daten vorgelegt			–
DEPICT 2		keine Daten vorgelegt			–
Gesamt					–
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)					
DEPICT 1	159	128 (80,5)	154	114 (74,0)	1,09 [0,96; 1,23]; 0,174
DEPICT 2	127	112 (88,2)	135	110 (81,5)	1,08 [0,98; 1,20]; 0,131
Gesamt <sup>c</sup>					1,09 [1,002; 1,18]; 0,045
schwere Hypoglykämien					
DEPICT 1		keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>			–
DEPICT 2		keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>			–
Gesamt					–
schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)					
DEPICT 1	159	3 (1,9)	154	1 (0,6)	2,91 [0,31; 27,63]; 0,353
DEPICT 2	127	2 (1,6)	135	1 (0,7)	2,13 [0,20; 23,16]; 0,536
Gesamt <sup>a</sup>					2,53 [0,49; 12,91]; 0,266

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:  
Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
DKAs (alle) <sup>e</sup>	keine Daten für die relevante Teilpopulation				–
DKAs (möglich) <sup>e</sup>	keine Daten für die relevante Teilpopulation				–
DKAs (definitiv) <sup>e</sup>					
DEPICT 1	159	2 (1,3)	154	2 (1,3)	0,97 [0,14; 6,79]; 0,974
DEPICT 2	127	3 (2,4)	135	1 (0,7)	3,19 [0,34; 30,26]; 0,312
Gesamt <sup>a</sup>					1,68 [0,41; 6,98]; 0,473
<b>Genitalinfektionen<sup>f</sup></b>					
DEPICT 1	159	28 (17,6)	154	6 (3,9)	4,52 [1,93; 10,61]; < 0,001
DEPICT 2	127	15 (11,8)	135	6 (4,4)	2,66 [1,06; 6,64]; 0,036
Gesamt <sup>c</sup>					3,61 [1,94; 6,72]; < 0,001
<b>Harnwegsinfektionen<sup>f</sup></b>					
DEPICT 1	159	16 (10,1)	154	10 (6,5)	1,55 [0,73; 3,31]; 0,258
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	10 (7,4)	1,70 [0,80; 3,61]; 0,166
Gesamt <sup>c</sup>					1,62 [0,95; 2,77]; 0,075
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)</b>					
DEPICT 1	159	28 (17,6)	154	16 (10,4)	1,69 [0,96; 3,01]; 0,071
DEPICT 2	127	38 (29,9)	135	21 (15,6)	1,92 [1,20; 3,09]; 0,007
Gesamt <sup>c</sup>					1,82 [1,26; 2,63]; 0,001
spezifische SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>				
<p>a: gepoolte Analyse  b: Die Angaben zur Anzahl der Ereignisse für diesen Endpunkt widersprechen sich innerhalb des Dossiers des pU. Die diskrepanten Ergebnisse sind ergänzend in Tabelle 24, Anhang D dargestellt.  c: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel / Haenszel)  d: die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien adäquat abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung)  e: der pU legt lediglich Daten zu den definitiven DKAs vor. Eine vollständige Bewertung der DKAs in den Studien ist basierend auf dieser Operationalisierung nicht möglich (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).  f: erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU  g: Die Ergebnisse zu SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.  DKA: diabetische Ketoacidose; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität [HbA1c]) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin			Placebo + Insulin			Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>Morbidität</b>							
Veränderung des HbA1c-Werts <sup>c</sup>							
DEPICT 1	144	8,50 (0,67)	-0,34 (0,08)	153	8,42 (0,59)	0,08 (0,09)	-0,42 [-0,63; -0,22]; k. A.
DEPICT 2	126	8,35 (0,58)	-0,13 (0,07)	133	8,37 (0,63)	0,11 (0,07)	-0,24 [-0,42; -0,06]; k. A.
Gesamt							-0,33 [-0,47; -0,19]; < 0,001
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c-Reduktion $\geq$ 0,5 Prozentpunkte <sup>c</sup>							
DEPICT 1	145	65 (44,8)		153	38 (24,8)		1,80 [1,30; 2,51]; < 0,001
DEPICT 2	126	48 (38,1)		133	24 (18,0)		2,11 [1,38; 3,23]; < 0,001
Gesamt <sup>d</sup>							1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: MMRM mit Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Stratum, Behandlung x Woche, HbA1c-Ausgangswert x Woche; für gepoolte Analyse zusätzlich die Modellterme Studie, Behandlung x Studie, Woche x Studie und Behandlung x Woche x Studie							
c: ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen							
d: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel / Haenszel)							
HbA1c: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin			Placebo + Insulin			Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>Morbidity</b>							
EQ-5D VAS <sup>c</sup>							
DEPICT 1	143	76,50 (16,11)	3,84 (1,22)	144	76,42 (16,45)	1,25 (1,30)	2,59 [-0,33; 5,51]
DEPICT 2	118	65,21 (30,13)	10,76 (2,50)	116	69,89 (24,88)	4,11 (2,55)	6,64 [0,70; 12,59]
Gesamt							4,87 [1,70; 8,04]; 0,003 Hedges' g [95 %-KI]: 0,24 [0,06; 0,42]
HFS-II (Worry Subscale) <sup>d</sup>							
DEPICT 1				Endpunkt nicht erhoben			
DEPICT 2	118	16,72 (11,89)	-0,24 (1,07)	115	16,52 (12,67)	-0,03 (1,11)	-0,21 [-2,72; 2,30]; 0,870
<i>ergänzend dargestellt:</i>							
Körpergewicht (kg)							
DEPICT 1	145	90,90 (17,36)	-3,05 (0,378)		94,05 (16,19)	0,02 (0,39)	-3,06 [-4,10; -2,02]; < 0,001
DEPICT 2	127	91,59 (14,13)	-3,83 (0,44)		91,57 (16,83)	0,92 (0,46)	-4,71 [-5,89; -3,51]; < 0,001
Gesamt							-3,89 [-4,67; -3,11]; < 0,001
<b>Gesundheits- bezogene Lebensqualität</b>							
Endpunkt nicht erhoben							
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM mit Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Stratum, Behandlung x Woche, HbA1c-Ausgangswert x Woche; für gepoolte Analyse zusätzlich die Modellterme Studie, Behandlung x Studie, Woche x Studie und Behandlung x Woche x Studie</p> <p>c: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verschlechterung (größere Angst der Patientin bzw. des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien), eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA1c: Hämoglobin A1c; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey II; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs sowie die spezifischen UEs (Ausnahme: Hypoglykämien) maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Hypoglykämien kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials in beiden Studien maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Da der Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) nur in der Studie DEPICT 2 erhoben wurde und zudem ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt, kann für diesen Endpunkt maximal ein Anhaltspunkt ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

In beiden Studien sind nach jeweils 52 Wochen keine Todesfälle aufgetreten. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## **Morbidität**

### ***HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen***

Für den HbA1c-Wert werden 2 verschiedene Operationalisierungen herangezogen und gemeinsam bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

### ***Veränderung des HbA1c-Werts***

Für die Veränderung des HbA1c-Werts ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Das 95 %-KI des Effekts liegt allerdings nicht vollständig außerhalb der allgemein verwendeten Relevanzgrenze von 0,3 Prozentpunkten, die auch von den Zulassungsbehörden zur Beurteilung eines klinisch relevanten Gruppenunterschieds verwendet wird [6-8]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

### ***HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ Prozentpunkte***

Für die Responderanalyse HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$  Prozentpunkte ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin.

### ***Zusammenfassung***

Zusammenfassend zeigt sich auf Basis der Responderanalyse (Reduktion um 0,5 Prozentpunkte) ein relevanter Unterschied bei der Reduktion des HbA1c-Werts zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Bei der Betrachtung der mittleren

Veränderung des HbA1c-Werts kann ein irrelevanter Gruppenunterschied zwar nicht ausgeschlossen werden, die Effektrichtung ist jedoch konsistent zu den Ergebnissen der Responderanalyse. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt HbA1c (als ausreichend valider Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### ***HFS-II (Worry Subscale)***

Der Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) wurde nur in der Studie DEPICT 2 erhoben. In der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt HFS-II (Worry Subscale) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### **Nebenwirkungen**

##### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### ***Abbruch wegen UEs***

Die Angaben zur Anzahl der Ereignisse für diesen Endpunkt widersprechen sich teilweise innerhalb des Dossiers des pU (Modul 4 A bzw. Modul 5, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Die diskrepanten Ergebnisse sind ergänzend in Tabelle 24, Anhang D dargestellt. Aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen lässt sich nicht ermitteln, welche Ereignisraten korrekt sind. Beide Ereignisraten zeigen allerdings in der Metaanalyse jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Das Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der die in Modul 4 A seines Dossiers dargestellten Ereignisraten für seine Bewertung heranzieht.

### ***Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien***

Für den Endpunkt symptomatische, bestätigte Hypoglykämien lagen nur Ergebnisse für den Plasmaglukosegrenzwert 70 mg/dl vor. Auswertungen zum Grenzwert 54 mg/dl fehlen.

In der Metaanalyse für symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### ***Schwere Hypoglykämien***

Die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse der von ihm ausgewählten Operationalisierung berücksichtigt und keinen größeren oder geringeren Schaden für diesen Endpunkt ableitet.

### ***Schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)***

Für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### ***Diabetische Ketoacidosen***

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen legt der pU nur die Ergebnisse zur Kategorie „definitive DKAs“ vor. Hier zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Da relevante Informationen zu den DKAs fehlen, ist eine abschließende Bewertung basierend allein auf den Daten zu den definitiven DKAs nicht möglich (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.2).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der nur die Auswertung der „definitiven DKAs“ bei der Beurteilung berücksichtigt und keinen größeren oder geringeren Schaden für diesen Endpunkt ableitet.

### ***Genitalinfektionen***

Für den Endpunkt Genitalinfektionen zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass dieser nur einen geringfügigen Nachteil von Dapagliflozin und Insulin ohne Angabe einer konkreten Wahrscheinlichkeit ableitet.

### ***Harnwegsinfektionen***

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Placebo und Insulin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)***

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass dieser nur einen geringfügigen Nachteil von Dapagliflozin und Insulin ohne Angabe einer konkreten Wahrscheinlichkeit ableitet.

### *Spezifische SUEs*

Die Ergebnisse zu SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, sodass eine Beurteilung potenziell relevanter spezifischer SUEs basierend auf den Studienergebnissen nicht möglich ist.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 35 Jahre / ≥ 35 Jahre sowie < 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Lateinamerika / Europa / Asien)
- HbA1c-Ausgangswert (< 9,0 % / ≥ 9,0 %)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen. Subgruppenanalysen liegen für alle eingeschlossenen Endpunkte vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 stellt die Subgruppenergebnisse von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich mit Placebo und Insulin dar.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>SUEs</b>						
Region						
DEPICT 1						
Nordamerika	51	10 (19,6)	52	2 (3,8)	5,10 [1,17; 22,13]	0,030
Lateinamerika	7	1 (14,3)	6	0 (0)	2,63 [0,13; 54,64]	0,533
Europa	87	5 (5,7)	94	14 (14,9)	0,39 [0,15; 1,03]	0,057
Asien / Pazifik	14	3 (21,4)	2	0 (0)	1,40 [0,09; 20,65]	0,806
DEPICT 2						
Nordamerika	62	6 (9,7)	57	4 (7,0)	1,38 [0,41; 4,64]	0,604
Lateinamerika	16	3 (18,8)	13	1 (7,7)	2,44 [0,29; 20,75]	0,415
Europa	36	3 (8,3)	49	4 (8,2)	1,02 [0,24; 4,28]	0,978
Asien / Pazifik	13	1 (7,7)	16	0 (0)	3,64 [0,16; 82,62]	0,417
Gesamt					Interaktion:	0,041 <sup>a</sup>
Nordamerika					2,58 [1,05; 6,32]	0,039
Lateinamerika					2,50 [0,43; 14,37]	0,305
Europa					0,51 [0,23; 1,13]	0,098
Asien / Pazifik					2,19 [0,30; 15,98]	0,440
a: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel / Haenszel), p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

## Nebenwirkungen

### *SUE*

Für den Endpunkt SUE liegt in der Metaanalyse eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Für Patientinnen und Patienten aus Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich mit Placebo und Insulin, wohingegen in den übrigen Regionen (Lateinamerika, Europa sowie Asien / Pazifik) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

Da sich für diesen Endpunkt zwischen den Studien kein einheitliches und klar interpretierbares Bild zeigt, wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Region für diesen Endpunkt nicht

weiter betrachtet. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die Effektmodifikation beschreibt und als nicht fazitrelevant einstuft.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [3].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind bzw. wird der vom pU vorgenommenen Einschätzung gefolgt. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt HbA1c-Wert (als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt mikrovaskuläre Folgekomplikationen)**

Der HbA1c-Wert wird als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt mikrovaskuläre Folgekomplikationen herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Da mikrovaskuläre Folgekomplikationen (z. B. Erblindung, Amputationen) überwiegend schwerwiegend sind, wird der Endpunkt der Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für ausgewählte Nebenwirkungen**

Die spezifischen UEs Genitalinfektionen (präspezifizierte PT-Liste des pU) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, weil die in diese Endpunkte eingehenden UEs überwiegend als nicht schwerwiegend eingeordnet werden.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Veränderung des HbA1c-Werts <sup>c</sup>	-0,34 bis -0,13 vs. 0,08 bis 0,11 <sup>d</sup> MD: -0,33 [-0,47; -0,19]; < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen  Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
HbA1c-Reduktion ≥ 0,5 Prozentpunkte <sup>c</sup>	38,1–44,8 % vs. 18,0–24,8 % <sup>d</sup> RR: 1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001 RR <sup>e</sup> : 0,52 [0,40; 0,68] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
EQ-5D VAS	3,84–10,76 vs. 1,25–4,11 <sup>d</sup> MD: 4,87 [1,70; 8,04]; 0,003 Hedges' g: 0,24 [0,06; 0,42] <sup>f</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HFS-II (Worry Subscale)	-0,24 vs. -0,03 MD: -0,21 [-2,72; 2,30]; 0,870	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
	keine Daten vorgelegt	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	10,2–11,9 % vs. 6,7–10,4 % <sup>d</sup> RR: 1,29 [0,79; 2,13]; 0,310	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	diskrepante Angaben im Dossier des pU <sup>g</sup>	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl)	keine Daten vorgelegt	
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)	80,5–88,2 % vs. 74,0–81,5 % <sup>d</sup> RR: 1,09 [1,002; 1,18]; 0,045 RR <sup>e</sup> : 0,92 [0,85; 0,998]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 größerer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>i</sup>
schwere Hypoglykämien	keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	
schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	1,6–1,9 % vs. 0,6–0,7 % <sup>d</sup> RR: 2,53 [0,49; 12,91]; 0,266	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
DKAs (gesamt)	keine verwertbaren Daten	
DKAs (definitiv) <sup>j</sup>	1,3–2,4 % vs. 0,7–1,3 % <sup>d</sup> RR: 1,68 [0,41; 6,98]; 0,473	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
Genitalinfektionen	11,8–17,6 % vs. 3,9–4,4 % <sup>d</sup> RR: 3,61 [1,94; 6,72]; < 0,001 RR <sup>e</sup> : 0,28 [0,15; 0,52] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
Harnwegsinfektionen	10,1–12,6 % vs. 6,5–7,4 % <sup>d</sup> RR: 1,62 [0,95; 2,77]; 0,075	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	17,6–29,9 % vs. 10,4–15,6 % <sup>d</sup> RR: 1,82 [1,26; 2,63]; 0,001 RR <sup>e</sup> : 0,55 [0,38; 0,79]; Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
spezifische SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c: ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen</p> <p>d: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>g: Die Angaben zur Anzahl der Ereignisse für diesen Endpunkt widersprechen sich innerhalb des Dossiers. Die diskrepanten Ergebnisse sind ergänzend in Tabelle 24, Anhang D dargestellt.</p> <p>h: die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien adäquat abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung)</p> <p>i: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>j: der pU legt lediglich Daten zu den definitiven DKAs vor. Eine vollständige Bewertung der DKAs in den Studien ist basierend auf dieser Operationalisierung nicht möglich (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).</p> <p>k: Die Ergebnisse zu SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, sodass eine Beurteilung potenziell relevanter spezifischer SUEs basierend auf den Studienergebnissen nicht möglich ist.</p> <p>DKA: diabetische Ketoacidose; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: Hämoglobin A1c; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey II; KI: Konfidenzintervall;</p> <p>k. A.: keine Angabe; Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls;</p> <p>MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert (Veränderung zum Ausgangswert); PT: bevorzugter Begriff;</p> <p>RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;</p> <p>UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zu Placebo + Insulin

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen HbA1c-Wert <sup>a</sup> : Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genitalinfektionen: Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
Daten zu schweren Hypoglykämien, symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl), DKAs (gesamt) sowie spezifischen SUEs fehlen.	
a: ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen DKA: diabetische Ketoacidose; HbA1c: Hämoglobin A1c; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich 1 positiver und 2 negative Effekte von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zu Placebo + Insulin bei allerdings unvollständiger Datenlage.

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Werts ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dapagliflozin. Für den HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen liegen allerdings keine Informationen vor, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt werden könnte (beispielsweise eine Surrogatvalidierung über das Konzept eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts [3]). Daher kann das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifiziert werden. Dem stehen Belege für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen gegenüber. Für den Bereich Nebenwirkungen wurden die Daten nicht vollständig vorgelegt.

Insgesamt ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin gegenüber Insulin (Humaninsulin sowie Insulinanaloga) bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und einem BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich mit Insulin dar.

Tabelle 18: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Diabetes mellitus Typ 1 mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der insgesamt einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### DEPICT 1

AstraZeneca. Dapagliflozin evaluation in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT 1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268214>.

AstraZeneca. Dapagliflozin evaluation in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT 1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02268214>.

AstraZeneca. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-004674-97](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004674-97).

AstraZeneca. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 08.09.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004674-97/results>.

AstraZeneca. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus: report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week long-term extension period: study MB102229; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

AstraZeneca. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus: report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week long-term extension period: study MB102229; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009951>.

Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschope D et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11): 864-876.

Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschope D, Thoren F et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2552-2559.

European Medicines Agency. Forxiga, Edistride: joint CHMP and PRAC response assessment report; clinical-assessment of the responses to the CHMP/PRAC list of questions; procedure no. EMEA/H/C/WS1344 [unveröffentlicht]. 2018.

## **DEPICT 2**

AstraZeneca. Dapagliflozin evaluation in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT 2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.03.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460978>.

AstraZeneca. Dapagliflozin evaluation in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT 2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.03.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02460978>.

AstraZeneca. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus: study two [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004599-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49).

AstraZeneca. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus: study two; clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 03.04.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004599-49/results>.

AstraZeneca. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus: final 52-week clinical study report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week long-term extension period; study MB102230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

AstraZeneca. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in subjects with type 1 diabetes mellitus: final 52-week clinical study report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week long-term extension period; study MB102230; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Bristol-Myers Squibb. Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin als Zusatztherapie zur Insulintherapie bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1: Studie 2 [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009978>.

European Medicines Agency. Forxiga, Edistride: joint CHMP and PRAC response assessment report; clinical-assessment of the responses to the CHMP/PRAC list of questions; procedure no. EMEA/H/C/WS1344 [unveröffentlicht]. 2018.

Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 1938-1946.

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

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

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

Der G-BA hat kurz vor dem Start des Bewertungsverfahrens den pU über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert.

Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie war:

- Humaninsulin

Aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie am 09.04.2019 durch den G-BA wie folgt geändert:

- Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)<sup>2</sup>

Der pU benennt in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der ursprünglichen Festlegung des G-BA. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dies hat für die vom pU vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung keine Konsequenzen, sie sind weiterhin relevant (siehe Abschnitt 2.3.2).

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)**

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.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu Insulin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 und einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Die Bewertung soll im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfolgen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Die Fragestellung und die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind weitgehend sachgerecht.

---

<sup>2</sup> Hinweise: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Bei der Beschreibung der Vergleichstherapie nennt der pU zunächst, wie auch in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 seines Dossiers, Humaninsulin. Bei der Formulierung der Fragestellung führt er aus, dass er auch Studien in denen die Patientinnen und Patienten mit Insulinanaloga behandelt werden, für die Nutzenbewertung heranzieht. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da sowohl Humaninsulin als auch die Insulinanaloga von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der 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***

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

##### ***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. Es wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

### **2.7.3.2 Studienpool**

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

Der pU schließt die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zum direkten Vergleich von Dapagliflozin + Insulin gegenüber Placebo + Insulin in seine Bewertung ein. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet, führt der pU die Nutzenbewertung auf Basis einer relevanten Teilpopulation der beiden Studien durch (Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 in Ergänzung zu Insulin mit einem BMI von  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert [4]).

Definitive DKAs traten in der gepoolten Auswertung der Gesamtpopulation der beiden Studien deutlich häufiger unter einer Dapagliflozin-Behandlung als unter Placebo auf (Dapagliflozin 5 mg: 4,0 %; Placebo: 1,1 %, Auswertungszeitpunkt 52 Wochen [9]). Die meisten DKAs betrafen dabei Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen BMI, bei denen im Allgemeinen von einer niedrigeren Insulinresistenz und damit von einer erhöhten Anfälligkeit für das Auftreten von DKAs auszugehen ist. Das Anwendungsgebiet wurde entsprechend im Zulassungsprozess auf Patientinnen und Patienten mit einem höheren BMI ( $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) eingeschränkt, um das Risiko für das Auftreten von potenziell lebensbedrohlichen DKAs unter einer Dapagliflozin-Behandlung zu minimieren.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

#### **2.7.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1) des Dossiers.

#### **Studiendesign**

Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flowchart vorzunehmen. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Das CONSORT-Flowchart stellt der pU jedoch lediglich für die Gesamtpopulationen der DEPICT-Studien dar. Entsprechend der Fragestellung wären hier die Daten der relevanten Teilpopulation

darzustellen. Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Bewertung.

### **Population**

Der pU nennt in Modul 4 A eine Reihe von Patientencharakteristika, anhand derer er sowohl die Gesamtpopulationen als auch die relevanten Teilpopulationen der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 charakterisiert. Die gewählten Merkmale ermöglichen eine hinreichende Charakterisierung der Studienpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Zudem wird nur die relevante Teilpopulation betrachtet. Ergebnisse zu Therapie- und Studienabbruchern liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU verweist darauf, dass die Patientencharakteristika (z. B. Alter, Erkrankungsdauer) der Teilpopulationen in den eingeschlossenen Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 weitestgehend denen der Patientinnen und Patienten in Deutschland gleichen. Er bezieht sich dabei auf einen indikationsspezifischen Bericht zum Diabetes mellitus Typ 1 der kassenärztlichen Vereinigung Rheinland-Pfalz [10]. Auch die ausgewogene Geschlechterverteilung in den DEPICT-Studien entspräche dem deutschen Versorgungskontext. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten sei kaukasischer Abstammung und damit ebenso für Deutschland repräsentativ.

Der durchschnittliche HbA1c-Wert der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten läge mit etwa 8,5 % über dem Durchschnitt in Deutschland (7,4 %). Dies sei allerdings dadurch zu erklären, dass – entsprechend dem Anwendungsgebiet von Dapagliflozin [4] – in den Studien nur Patientinnen und Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen wurden. Eine Effektmodifikation durch die Region habe sich lediglich für den Endpunkt SUE ergeben, sodass die Wirkung von Dapagliflozin regelhaft nicht von der Region abhänge. Angaben dazu, ob der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CGM in den DEPICT-Studien (ca. 30 %) dem Anteil in Deutschland entspricht, macht der pU nicht.

Zusammenfassend geht der pU von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

#### **2.7.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die

Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2.) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist für alle Studien, die in die Bewertung eingehen, vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Die beiden Operationalisierungen zum Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (Veränderung des HbA1c-Werts und Reduktion des HbA1c-Werts um  $\geq 0,5$  Prozentpunkte) werden entgegen der Einschätzung des pU in beiden Studien als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich durch die bis zu 20%ige Reduktion der Insulindosis zu Behandlungsbeginn. Diese Reduktion wurde auch im Vergleichsarm empfohlen, in dem nach entsprechender Insulinanpassung in der Lead-in-Phase eigentlich eine optimale Insulindosis vorliegen sollte. Folglich wurde der HbA1c-Wert durch die inadäquate Senkung der Insulindosis ggf. erhöht, sodass der Effekt für den Endpunkt HbA1c im Vergleichsarm potenziell überschätzt wird und die Hypoglykämierate für die Endpunkte symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl) sowie schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE) im Vergleichsarm potenziell unterschätzt wird.

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität gemessen mit der HFS-II-Skala und zum Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS werden aufgrund fehlender Werte in beiden Studien als hoch verzerrt eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse für diese Endpunkte als niedrig verzerrt einstuft.

Für die Studie DEPICT 1 ergibt sich das Problem, dass es bei den ersten 55 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einem Randomisierungsfehler kam. Der pU schließt diese falsch randomisierten Patientinnen und Patienten allerdings ohne weitere Begründung nur für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte aus. Daher wird in der Studie DEPICT 1 für alle Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der lediglich die Ergebnisse der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) als hoch verzerrt einstuft, allerdings mit einer abweichenden Begründung (siehe nachfolgenden Absatz).

Für die Studie DEPICT 2 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme der Hypoglykämien, siehe oben) als niedrig bewertet. Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) als hoch verzerrt einstuft. Der pU begründet dies damit, dass die Wahrscheinlichkeit groß sei, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können. Diese Einschätzung ist zwar korrekt, stellt jedoch keinen verzerrenden Aspekt dar und gilt für UEs auf PT-Ebene sowie z. B. für die Endpunkte Mortalität und Gesundheitszustand gleichermaßen.

### **2.7.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse**

##### **Statistische Methodik und Effektmaße**

Der pU verwendet zur Beschreibung der Ergebnisse und zur Ableitung des Zusatznutzens bei dichotomen Endpunkten in den eingeschlossenen Studien das präspezifizierte Effektmaß Odds Ratio (OR) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich HbA1c-Ausgangswert und Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Zusätzlich präsentiert der pU das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) basierend auf dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Für ausgewählte Operationalisierungen des Endpunkts Hypoglykämien präsentiert der pU als Sensitivitätsanalysen zusätzlich Ergebnisse mittels Ratenverhältnis. Für die Nutzenbewertung wird das RR als relevantes Effektmaß herangezogen.

Zur Auswertung stetiger Variablen verwendet der pU gemischte Modelle mit Messwiederholungen (MMRM). Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU bei Endpunkten, die auf künstlichen Skalen (EQ-5D VAS, HFS-II-Skala) gemessen werden, standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

##### **Metaanalysen**

Bei den beiden eingeschlossenen Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 handelt es sich um Zwillingsstudien mit identischem Protokoll. Der pU nimmt daher einen gemeinsamen Effekt an und verwendet zur metaanalytischen Auswertung ein Modell mit festem Effekt (FEM). Der pU führt die Metaanalysen primär basierend auf den individuellen Patientendaten und den ursprünglich verwendeten Modellen durch (IPD-Metaanalyse). Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Für die Berechnung eines gepoolten Schätzers für das relevante Effektmaß RR zieht der pU die Gesamtzahl der Ereignisse und der Patientinnen und Patienten aus beiden Studien heran ohne studienspezifische Effekte zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat.

Für den Fall, dass die Ergebnisse des pU zum RR statistisch signifikant sind bzw. die Signifikanzschwelle von 0,05 nicht wesentlich überschreiten, werden eigene Metaanalysen basierend auf den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit Ereignis pro Studie mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel durchgeführt.

### **Sensitivitätsanalysen**

Zur Überprüfung der Robustheit stellt der pU neben den primären Analysen auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen dar. Zudem präsentiert der pU neben den IPD-Metaanalysen weitere metaanalytische Auswertungen, die auf den pro Studie aggregierten Daten basieren. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c-Werts) – im Sinne des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips – diejenige Sensitivitätsanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen, die auch die Patientinnen und Patienten mit Behandlungsabbruch in die Analyse einschließt.

#### **2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In den Studien wurde dieser Endpunkt als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der UE ausgewertet.

##### ***Morbidität***

- Änderung des HbA1c-Werts: eingeschlossen

Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen (z. B. diabetische Retinopathie, Neuropathie) dar [11-14].

Der pU stellt primär Mittelwertdifferenzen der Änderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Studienbeginn dar. Diese Operationalisierung war in den DEPICT-Studien präspezifiziert und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Beurteilung eines klinisch relevanten Gruppenunterschieds wird die allgemein (und auch von den Zulassungsbehörden [6-8]) verwendete Relevanzgrenze von 0,3 Prozentpunkten herangezogen.

Zusätzlich präsentiert der pU eine präspezifizierte Responderanalyse (Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$  Prozentpunkte). Eine absolute Veränderung des HbA1c-Werts kann, abhängig vom HbA1c-Ausgangswert, von unterschiedlicher Relevanz sein. In den vorliegenden Unterlagen zu den Studien zeigt sich allerdings keine Interaktion für diesen Endpunkt in Abhängigkeit vom HbA1c-Ausgangswert ( $< 9,0\%$  /  $\geq 9,0\%$ ), sodass die absolute Reduktion um  $\geq 0,5$  Prozentpunkte in der Nutzenbewertung dargestellt wird. Das Responsekriterium ist zwar in den DEPICT-Studien a priori festgelegt worden, allerdings legt der pU keine Daten zur Validität des Responsekriteriums vor. Es ist damit unklar, inwiefern

eine Verbesserung des HbA1c-Werts um 0,5 Prozentpunkte patientenindividuell zu einer Vermeidung von mikrovaskulären Folgekomplikationen führt. Dies gilt insbesondere, da das Basisrisiko für das Auftreten einer solchen Komplikation nicht bei 100 % liegt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden beide Operationalisierungen des HbA1c-Werts gemeinsam betrachtet. Es liegen allerdings keine Informationen vor, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt werden könnte (beispielsweise eine Surrogatvalidierung über das Konzept eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts [3]), weder für die stetige Veränderung noch für die Responderanalyse. In welchem Ausmaß sich durch eine Senkung des HbA1c-Werts mikrovaskuläre Folgekomplikationen vermeiden lassen, lässt sich daher anhand der vorliegenden Daten nicht bestimmen. Der pU legt dazu im Dossier keine Daten vor.

- Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien: nicht eingeschlossen

Für die Interpretation beobachteter Hypoglykämien in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher blutzuckersenkender Wirkstoffe kann die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen sinnvoll sein, da eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen möglicherweise allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen ist.

Der pU operationalisiert die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$  Prozentpunkte ohne schwere Hypoglykämien. In den relevanten Teilpopulationen der DEPICT-Studien ist bei keinem der HbA1c-Responder zusätzlich eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Das Ergebnis der gewählten Operationalisierung ist daher identisch mit dem Ergebnis der Responderauswertung für die HbA1c-Reduktion (Metanalyse nach 52 Wochen: RR 1,92 [1,48; 1,50],  $p < 0,001$ , siehe Tabelle 13). Auf eine gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien wird daher im vorliegenden Fall verzichtet. Zudem wird die vom pU gewählte Operationalisierung der schweren Hypoglykämien als nicht geeignet angesehen (siehe unten) und daher in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Glykämische Variabilität: nicht eingeschlossen

Zur Auswertung der kurzfristigen Schwankungen der Blutglukose stellt der pU verschiedene Operationalisierungen auf Basis einer kontinuierlichen Glukosemessungen dar (Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels, Standardabweichung des mittleren Blutzuckers, mittlere Amplitude der Glukoseexkursionen, Zeit mit Blutzuckerspiegel im Zielbereich zwischen  $> 70$  mg/dl und  $\leq 180$  mg/dl, Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich  $\leq 70$  mg/dl). Es handelt sich bei den gewählten Operationalisierungen der glykämischen Variabilität primär um Laborwerte, die nicht per se patientenrelevant sind.

Der pU argumentiert in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.4 warum es sich seiner Meinung nach bei der glykämischen Variabilität um einen validen Surrogatendpunkt handelt. In allen Publikationen, die der pU vorlegt, finden sich allerdings lediglich Auswertungen zur Korrelation zwischen dem Surrogatendpunkt und dem interessierenden, patientenrelevanten Endpunkt (z. B. mikrovaskuläre Folgeerkrankungen) auf individueller Ebene [5,8,15-22]. Es finden sich keine Daten zur für eine Surrogatvalidierung notwendigen Korrelation von Behandlungseffekten auf Studienebene [3,23,24]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der pU keine systematische Informationsbeschaffung nach geeigneten Studien zur Validierung des Surrogatendpunkts durchgeführt hat. Zusammenfassend kann daher auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht von einer Surrogatvalidität ausgegangen werden.

- Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ): nicht eingeschlossen

Der pU präsentiert basierend auf dem DTSQ 2 verschiedene Auswertungen:

- Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien gemessen anhand des Items 2 (betreffend Hyperglykämie) und Items 3 (betreffend Hypoglykämie) des DTSQ: nicht eingeschlossen

Unter der Endpunktkategorie Morbidität legt der pU Auswertungen zu den beiden Items 2 und 3 des DTSQ vor, die er als patientenrelevant ansieht. Antworten der Patientinnen und Patienten bezüglich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hypoglykämien und Hypoglykämien reichen auf einer Skala von 0 (zu keiner Zeit) bis 6 (die meiste Zeit). In den DEPICT-Studien wurde die Häufigkeit (symptomatischer) Hypoglykämien und Hypoglykämien direkt erfasst (siehe Endpunktkategorie Nebenwirkungen). Eine zusätzliche Betrachtung der Wahrnehmung von Hyper- und Hypoglykämien wird nicht vorgenommen.

- Therapiezufriedenheit gemessen anhand des DTSQ-Summscore: nicht eingeschlossen

Der DTSQ besteht aus 8 Fragen, von denen 6 Fragen die Therapiezufriedenheit bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erfassen [25]. Bei jeder Frage sind 7 Stufen möglich (von 0 [sehr unzufrieden] bis 6 [sehr zufrieden]). Diese 6 Fragen werden zu einem Summscore (0 bis 36) zusammengefasst. Die Patientenzufriedenheit ist kein bewertungsrelevanter Endpunkt gemäß AM-NutzenV [1] und wird deshalb in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

- Gewichtsveränderung: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der pU stellt den Endpunkt Gewichtsveränderung anhand der Veränderung des Körpergewichts in kg und anhand der Veränderung des BMI in  $\text{kg/m}^2$  von Studienbeginn bis zu Woche 52 dar.

Der Endpunkt Gewichtsveränderung ist jedoch nicht per se patientenrelevant. Der pU argumentiert in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2, dass die Gewichtszunahme mit einem erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse korreliert. Aus den Publikationen, die der pU in diesem

Zusammenhang vorlegt [5,21,26-29], lässt sich die Patientenrelevanz bzw. der Surrogatcharakter der Gewichtszunahme allerdings nicht ableiten [3].

Der Endpunkt Gewichtsveränderung wird in der Dossierbewertung jedoch ergänzend dargestellt (operationalisiert als Veränderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis zu Woche 52).

- Insulindosisreduktion: nicht eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A ergänzend die Ergebnisse zur Insulindosisreduktion in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 dar (operationalisiert anhand der relativen Änderung des Insulinverbrauchs von Studienbeginn bis zu Woche 24), leitet jedoch basierend auf diesen Daten selbst keinen Zusatznutzen ab. Da es sich bei der Insulindosisreduktion nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, wird der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in den beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen.

- Hypoglykemia Fear Survey II (HFS-II) Worry Subscale: eingeschlossen

Die Angst vor Hypoglykämien anhand der HFS-II Worry Subscale wurde ausschließlich in der Studie DEPICT 2 gemessen.

Der HFS-II ist ein Instrument, das die Angst vor Hypoglykämien bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus erheben soll. Der HFS-II besteht aus 2 Subskalen: Behaviour (HFS-II-B, 15 Items) und Worry (HFS-II-W, 18 Items) [30,31]. Die vom pU verwendete Worry Subscale umfasst 18 Items mit je 5 Antwortkategorien auf einer Likert-Skala mit den Werten von 0 (niemals) bis 4 (fast immer). Mit dieser Subskala sollen die Sorgen und Ängste abgebildet werden, die Patientinnen und Patienten mit Hypoglykämien verbinden. Je höher der daraus resultierende Gesamtscore ist (maximal 72 Punkte), desto größer ist die Angst der Patientin bzw. des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien.

Die HFS-II Worry Subscale wird als valide zur Erhebung der Sorgen und Ängste, die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Hypoglykämien verbinden, erachtet. Es ist dabei sachgerecht, dass in der Studie nur die Worry Subscale verwendet wurde (ohne zusätzliche Betrachtung der Behaviour Subscale). Der pU ordnet die Worry Subscale des HFS-II der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Die Worry Subscale des HFS-II bildet die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physische, psychische und

soziale Funktion / Wohlbefinden) jedoch nicht umfassend ab. Aus diesem Grund wird die Skala der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Dieser Endpunkt ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Allerdings widersprechen sich die Angaben zur Anzahl der Ereignisse für diesen Endpunkt teilweise innerhalb des Dossiers des pU (Modul 4 A bzw. Modul 5). Die diskrepanten Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher nur ergänzend in Tabelle 24, Anhang D dargestellt. Auf eine Darstellung der häufigsten UEs, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, wird ebenfalls verzichtet.

- Hypoglykämien: teilweise eingeschlossen

Für diesen Endpunkt legt der pU in Modul 4 A verschiedene Operationalisierungen vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind solche Operationalisierungen hypoglykämischer Ereignisse relevant, die auf einer bestätigten erniedrigten Plasmaglukosemessung beruhen (und daher ausreichend valide sind) und / oder deren Symptome von der Patientin oder von dem Patienten bemerkt werden (und daher patientenrelevant sind).

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden die Hypoglykämien als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse präspezifiziert separat von den anderen unerwünschten Ereignissen über den elektronischen Patientenfragebogen (eCRF) erhoben. Die Patientinnen und Patienten waren dazu angehalten, alle Symptome, die potenziell mit einer Hypoglykämie assoziiert sein können in einem Patiententagebuch festzuhalten. Zusätzlich wurden hypoglykämische Symptome bei den regelhaften Visiten abgefragt. Nur solche Symptome oder Blutzuckerwerte, die nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes die klinische Definition einer Hypoglykämie erfüllen, wurden im eCRF festgehalten. Zusätzlich wurden Hypoglykämien nur dann im Rahmen der UE-Gesamtraten erfasst, wenn die Kriterien für ein SUE erfüllt waren. Folgende Operationalisierungen legt der pU vor:

- Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl): eingeschlossen

Als symptomatische, bestätigte Hypoglykämien legt der pU nur solche Auswertungen vor, die typische Symptome einer Hypoglykämie umfassen und die mit einem Blutzucker von  $\leq 70$  mg/dl einhergingen.

Der vom pU verwendete Grenzwert liegt damit deutlich über dem von der ADA empfohlenen Wert von 54 mg/dl [32], der für die Operationalisierung der symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien sachgerecht gewesen wäre. Die vom pU gewählte Operationalisierung wird hilfsweise für die Nutzenbewertung herangezogen, um die nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien abzubilden.

▫ Schwere Hypoglykämien: nicht eingeschlossen

Schwere Hypoglykämien waren definiert als bestätigte symptomatische Ereignisse (z. B. Zittern, Schwitzen, Verwirrtheit) mit einer Blutzuckermessung  $\leq 70$  mg/dl, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glukagoninjektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet, um schwere Hypoglykämien adäquat abzubilden, da sie zwingend mit einer Blutzuckermessung einhergeht. Im Falle schwerer hypoglykämischer Ereignisse (z. B. Koma) ist die Messung der Blutzuckerspiegel jedoch häufig nicht möglich und wird generell auch nicht gefordert [32,33].

▫ Schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE): eingeschlossen

Da die vom pU vorgelegte Operationalisierung der schweren Hypoglykämien nicht adäquat ist, werden hilfsweise für die vorliegende Bewertung diejenigen Hypoglykämien herangezogen, die als SUEs dokumentiert wurden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Operationalisierung nicht alle schweren Hypoglykämien erfasst. Neben Ereignissen, die als SUEs dokumentiert wurden, sind auch solche Ereignisse als schwere Hypoglykämien aufzufassen, in deren Verlauf Fremdhilfe in Form von medizinischer Hilfe (z. B. einer intravenösen Gabe von Glukose, Rufen des Notarztes) erfolgte bzw. mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (z. B. Koma oder Bewusstlosigkeit) assoziiert waren.

Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien werden nicht separat herangezogen.

▪ DKAs: eingeschlossen

Die DKA ist eine Stoffwechselentgleisung aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels. Das Spektrum der Symptomatik reicht von einer leichten ketoacidotischen Stoffwechselentgleisung bis hin zur schwersten diabetischen Ketoacidose mit diabetischem Koma [5]. Der Endpunkt ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden die DKAs separat von den UE-Gesamtraten erhoben. DKAs wurden nur dann im Rahmen der Gesamtraten zu UEs erfasst, wenn die Kriterien für ein SUE erfüllt waren. Die Patientinnen und Patienten waren dazu angehalten, alle Symptome, die potenziell mit einer DKA assoziiert sein können (z. B. übermäßiger Durst, Übelkeit, Fatigue), die Ketonkörper-Spiegel und die relevanten Risikofaktoren (z. B.

vergessene Insulininjektion, Defekt der Insulinpumpe) in einem Patiententagebuch festzuhalten. Bei einem Ketonkörper-Spiegel von  $\geq 0,6$  mmol/L sollten sie das Studienzentrum kontaktieren. Zusätzlich konnten basierend auf einer prädefinierten PT-Liste potenzielle unerwünschte DKA-Ereignisse identifiziert werden. Basierend auf diesen Daten sollten die Prüferärztinnen und -ärzte potenzielle DKA-Ereignisse ermitteln und im eCRF als potenzielle DKAs festhalten. Ein verblindetes und unabhängiges Adjudizierungskomitee musste basierend auf den vorliegenden Angaben bewerten, ob es sich um eine DKA handelt. Dabei waren 3 Ausprägungen möglich (unwahrscheinlich, möglich, definitiv). Der pU legt für die relevante Teilpopulation nur die Ergebnisse zu den DKAs vor, die von einem Adjudizierungskomitee als definitiv eingestuft wurden („definitive DKAs“). Für eine umfassende und sensitivere Betrachtung sind allerdings die Ergebnisse zu allen potenziellen DKAs, die vom Adjudizierungskomitee bewertet wurden, notwendig. Zumindest sollten zusätzlich zu den definitiven DKAs diejenigen DKAs, die als mögliche DKAs bewertet wurden, für die Bewertung vorliegen.

- Weitere spezifische UEs: teilweise eingeschlossen.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Genitalinfektionen (erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU)
- Harnwegsinfektionen (erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

- Weitere spezifische SUEs: eingeschlossen

Zur Beurteilung potenziell relevanter spezifischer SUEs ist eine vollständige Auflistung der aufgetretenen SUEs auf PT- bzw. SOC-Ebene notwendig. Diese legt der pU allerdings nicht vor und begründet dies mit dem Auftreten geringer Ereigniszahlen. Auf Basis der Daten der Gesamtpopulation ist allerdings ersichtlich, dass sich für einzelne SUE ggf. relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergeben, sodass der Verzicht des pU auf die Vorlage der entsprechenden Daten nicht sachgerecht ist.

#### **2.7.4.3.3 Studienergebnisse**

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

#### **2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

##### **Methodik**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests basierend auf den IPD-Metaanalysen durch Hinzunahme entsprechender Parameter in den ursprünglich verwendeten Modellen bewertet. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Da die vorgelegten Berechnungen des pU bei dichotomen Endpunkten auf dem Effektmaß OR basieren, wird zur Überprüfung der Ergebnisse ein Test auf aggregierter Ebene unter Verwendung des RR durchgeführt (Q-Test), wenn der entsprechende vom pU vorgelegte Interaktionstest signifikant ist bzw. die Signifikanzschwelle von 0,05 nicht wesentlich überschreitet und das RR in mindestens 1 der Subgruppen einen signifikanten Effekt zeigt.

##### **Subgruppenmerkmale**

Der pU untersucht in Modul 4 A eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen, die überwiegend in den eingeschlossenen Studien für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c-Werts) a priori geplant waren (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5). Davon werden folgende Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Alter (< 35 Jahre / ≥ 35 Jahre sowie < 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)

Da der pU keine inhaltliche Begründung für die Verwendung der beiden Trennwerte für das Alter nennt, werden beide Trennwerte herangezogen.

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Lateinamerika / Europa / Asien)
- HbA1c-Ausgangswert (< 9,0 % / ≥ 9,0)

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

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

#### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin herangezogen.

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

#### **2.7.8.1 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.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin 2 direkt vergleichende RCTs heran (DEPICT 1 und DEPICT 2). Der pU geht endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bei beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus und ordnet die Studien jeweils der Evidenzstufe Ib zu. Die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien sei der Evidenzstufe Ia zuzuordnen.

Der Einschätzung des pU wird weitgehend gefolgt. Allerdings ergeben sich Abweichungen bei der Einschätzung der Patientenrelevanz (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.2) einzelner Endpunkte.

Insgesamt lassen sich basierend auf den 2 vorgelegten, niedrig verzerrten RTCs maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### **2.7.8.2 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.

Der pU leitet – basierend auf den Ergebnissen der relevanten Teilpopulationen in den beiden RCTs DEPICT 1 und DEPICT 2 – für Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 und einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Er begründet dies in erster Linie mit einem Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt HbA1c (als ausreichend valider Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen). Zusätzlich sieht er in der Verringerung der glykämischen Variabilität

sowie in der Gewichtsabnahme einen Vorteil einer Therapie mit Dapagliflozin im Vergleich zu einer alleinigen Insulintherapie. Demgegenüber bewertet er die negativen Effekte auf Basis der Endpunkte Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als nur geringfügige Nachteile einer Therapie mit Dapagliflozin. Zudem sieht er einen erheblichen medizinischen Bedarf nach neuen Therapieoptionen zusätzlich zu Insulin für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Insgesamt ergäbe sich so ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Operationalisierung der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Abweichend von der Einschätzung des pU ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation aus den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 kein Zusatznutzen von Dapagliflozin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mellitus und einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

### **2.7.9.2 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.

### **2.7.9.3 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.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu

patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Er bezieht seine Ausführungen dabei auf die Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und glykämische Variabilität. Die Patientenrelevanz der vom pU betrachteten Endpunkte wird in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

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

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

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

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

Die Erkrankung Diabetes mellitus stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation wird gemäß Fachinformation auf Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes-mellitus mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, erweitert [4]. In der vorliegenden Bewertung wird nur diese Gruppe betrachtet, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist [4].

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

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf beim Typ-1-Diabetes-mellitus bei der Blutzuckerkontrolle und der Stabilisierung des Blutzuckers, der durch Dapagliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin gedeckt werden kann.

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

Bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation geht der pU wie folgt vor:

- 1) Ausgangsbasis bilden die 72 229 000 GKV-Versicherten [34]. Auf diese Grundgesamtheit überträgt der pU eine Prävalenz von 0,24 % mit Typ-1-Diabetes-mellitus im Jahr 2019, welche er auf Basis der Publikation Goffrier et al. (2017) [35] ermittelt. In dieser Publikation werden auf Basis der gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten administrative Prävalenzen des Diabetes mellitus für die Jahre 2009 bis 2015 berechnet. Entsprechend der dortigen Angaben ist die Prävalenz des Typ-1-Diabetes-mellitus von 0,33 % im Jahr 2009 auf 0,28 % im Jahr 2015 gesunken. Der pU extrapoliert diese Daten und prognostiziert die Prävalenz von 0,24 % im Jahr 2019 (173 350 prävalente Patientinnen und Patienten).
- 2) Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes-mellitus zieht der pU davon ab. Hierzu bezieht sich der pU auf ein Abstract einer Prävalenzschätzung, die auf Registerdaten aus Nordrhein-Westfalen beruht [36]. Demnach beträgt der Anteil der Kinder und Jugendlichen zwischen 0 und 19 Jahren mit Typ-1-Diabetes-mellitus in Deutschland 0,2075 %. Bezogen auf 11 790 161 gesetzlich krankenversicherte Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 17 Jahren [37] entspricht dies 24 465 Patientinnen und Patienten.

- 3) Gemäß Fachinformation sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR)  $< 60$  ml/min keine Behandlung mit Dapagliflozin begonnen werden [4]. Unter den verbliebenen 148 885 Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes-mellitus liegt bei 26,3 % eine GFR  $\geq 60$  ml/min und gleichzeitig ein BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> [38] vor. Diese Angabe entnimmt der pU einer Auswertung der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) der Universität Ulm [38].
- 4) Im letzten Schritt ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert ist. Grundlage ist eine Auswertung zur Qualitätssicherung des Disease-Management-Programms Typ-1-Diabetes-mellitus im Jahr 2016 [39]. Von allen 135 078 berücksichtigten Patientinnen und Patienten mit mindestens 12 Monaten Teilnahmedauer am DMP erreichten 51,1 % den individuell vereinbarten HbA1c-Zielwert nicht.

Somit ergeben sich laut pU 20 009 Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes-mellitus mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> und mit einer GFR  $\geq 60$  ml/min, bei denen mit Insulin allein der Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert ist.

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

Das vom pU gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist grundsätzlich nachvollziehbar. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

Im Schritt 3 wird eine Auswertung durch die Universität Ulm vorgelegt. Die Datenbasis bilden der DPV-Datenbestand vom September 2018 und der Diabetes-Versorgungs-Evaluation(DIVE)-Datenbestand vom Januar 2019 [40]. Aktuell beteiligen sich über 400 Behandlungseinrichtungen am Register DPV, vorwiegend aus Deutschland und Österreich, sowie jeweils ein Zentrum aus Luxemburg und der Schweiz [41]. Einschlusskriterien der Auswertung der Universität Ulm [38] sind Alter  $> 18$  Jahre, klinische Diagnose Typ-1-Diabetes-mellitus sowie Angaben zu Serum-Kreatinin oder BMI. Insgesamt 83 200 Patientinnen und Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Von 64 037 Patientinnen und Patienten liegen sowohl Angaben zu GFR als auch dem BMI vor. Davon haben 26,3 % wiederum einen BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> und eine GFR  $\geq 60$  ml/min. Dieser Anteil erscheint zu hoch, da in einer anderen Publikation zum DPV-Register allein 15,3 % einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und 30,8 % einen BMI im Bereich  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> und  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> aufweisen [42]. Es ist außerdem unklar, ob die Werte BMI und GFR bezogen auf das Betrachtungsjahr aktuell sind. Insgesamt fehlt sowohl eine Beschreibung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als auch eine Diskussion der Ergebnisse und deren Repräsentativität. Zudem ist zusätzlich für einen Vergleich mit anderen publizierten Daten eine getrennte Darstellung der Anteilswerte für die Gruppe mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> und für die Gruppe mit einer GFR  $\geq 60$  ml/min wünschenswert. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [43].

Der pU schränkt auf Basis des Abschnitts 4.2 der Fachinformation [4] die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer GFR  $\geq 60$  ml/min ein. Dies ist plausibel.

Im Schritt 4 legt der pU einen Wert von 51,1 % zugrunde. Dies ist jedoch in der zitierten Quelle [39] nicht auffindbar, stattdessen 49,5 %.

In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

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

Der pU gibt an, dass es sowohl Gründe für eine steigende als auch Gründe für eine sinkende Prävalenz des Typ-1-Diabetes-mellitus gibt. Daher ist die Entwicklung schwer voraussehbar.

#### **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 GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie von Humaninsulin auf „Humaninsulin oder Insulinanaloge (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)“ geändert. Der pU erläutert, dass dieser Punkt aufgrund der Kurzfristigkeit keine Berücksichtigung im Dossier findet und im Dossier berechnet er ausschließlich die Kosten für Humaninsulin. Er beabsichtigt eine Ergänzung der Kosten der Insulinanaloge im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Zu den Kosten für Humaninsulin berechnet er eine Zusatzvariante mit unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs um 9,79 %. Eine derartige Reduktion sieht die Fachinformation [4] jedoch nicht regelhaft vor und deshalb wird diese Zusatzvariante nicht bewertet.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dapagliflozin und Humaninsulin entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2019.

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

Für die Anwendung des Wirkstoffs Dapagliflozin setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Kosten für Nierenfunktionsprüfung (Kreatinin im Serum) an. Außerdem berücksichtigt er die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen für die Applikation des Humaninsulins sowie für die engmaschige Überwachung des Blutglukosewerts nicht, da diese Kosten bei der zu untersuchenden Therapie in gleichem Maße wie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin anfallen. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie Dapagliflozin + Humaninsulin beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin sind die Jahrestherapiekosten plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU nennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Dapagliflozin [4]. Weiterhin erwartet er eine nur allmähliche Marktdurchdringung.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

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

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Diabetes mellitus Typ 1 mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dapagliflozin	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes-mellitus mit einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	20 009	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.
a: Angabe des pU BMI: Body-Mass-Index; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Dapagliflozin + Humaninsulin	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes-mellitus mit einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	828,01–1210,47 <sup>a</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Humaninsulin		382,46–764,92 <sup>b</sup>	
Insulinanaloga		keine Angabe	Der pU macht keine Angaben im Dossier, beabsichtigt aber eine Ergänzung der Kosten der Insulinanaloga im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens.
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei einer Zusatzvariante gibt der pU unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs um 9,79 % die Jahrestherapiekosten in Höhe von 790,57 bis 1135,51 € an. b: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. BMI: Body-Mass-Index; 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.

*„Folgende Anforderungen ergeben sich für die Behandlung des Typ-1-Diabetes:*

*Dapagliflozin wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg) verabreicht. Dapagliflozin darf nur in Ergänzung zu Insulin angewendet werden.*

*Vor Behandlungsbeginn:*

- *Risikofaktoren für eine DKA sollten bewertet werden.*
- *Es sollte sichergestellt sein, dass die Ketonkörper-Spiegel normal sind.*
- *Es sollte sichergestellt sein, dass der Patient die Fähigkeit besitzt, Ketonkörper-Spiegel zu überwachen.*
- *Es wird empfohlen, dass Patienten mehrere Ketonkörper-Ausgangswerte bestimmen, und dass Patienten sich damit vertraut machen, wie ihre Verhaltensweisen und ihre Lebensgewohnheiten ihre Ketonkörper-Spiegel beeinflussen.*
- *Patienten sollten in einer speziellen Schulung über das Risiko einer DKA informiert werden.*
- *Die Korrektur eines Volumenmangels bei entsprechenden Patienten wird empfohlen.*

*Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, sollte bei der ersten Dosis von Dapagliflozin eine 20 %ige Reduktion des ersten Insulinbolus zu einer Mahlzeit in Erwägung gezogen werden.*

*Während der Behandlung sollten die Ketonkörper überwacht und bei erhöhten Ketonkörper-Spiegeln entsprechende Maßnahmen ergriffen werden.*

*Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] <60 ml/min sollte keine Behandlung mit Forxiga® 5 mg begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden.*

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

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

*Dapagliflozin 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, DKA, Fournier-Gangrän, Harnwegsinfektionen, ältere Patienten, Herzinsuffizienz, Behandlung mit Pioglitazon, erhöhten Hämatokrit, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Laktose.*

*Der Zulassungsinhaber soll gewährleisten, dass Ärzte und Patienten/Pflegepersonal, von denen erwartet wird, dass sie das Produkt verschreiben, abgeben oder anwenden, Zugang haben zu einer:*

- *Broschüre für Ärzte und medizinisches Fachpersonal, einschließlich einer Checkliste für den verordnenden Arzt*
- *Patientenbroschüre*
- *Patientenkarte*

*Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien sind mit der nationalen Zulassungsbehörde abzustimmen.*

*Forxiga<sup>®</sup> 5 mg unterliegt der Verschreibungspflicht.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
4. AstraZeneca. Forxiga 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Diabetes Gessellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes; AWMF-Registernummer: 057-013 [online]. 03.2018 [Zugriff: 25.04.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-013l\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2018-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf).
6. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus; developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention; draft guidance [online]. 02.2008 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: <https://www.fda.gov/media/71289/download>.
7. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf).
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus: draft [online]. 29.01.2018 [Zugriff: 13.07.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2018/02/WC500243464.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500243464.pdf).
9. European Medicines Agency. Forxiga, Edistride: European public assessment report; variation EMEA/H/C/xxxx/WS/1344 [online]. 31.01.2019 [Zugriff: 05.06.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1344-epar-assessment-report-variation\\_ar.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1344-epar-assessment-report-variation_ar.pdf).

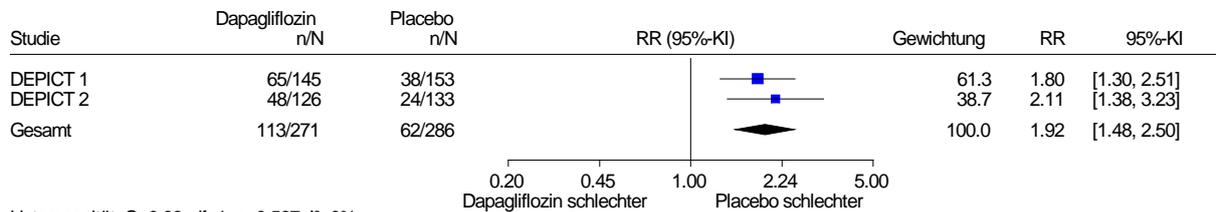
10. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. Indikationsspezifischer Bericht zum Diabetes mellitus Typ 1 für die Gemeinsame Einrichtung [online]. 30.06.2008 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: [https://www.kv-rlp.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Mitglieder/DMP/DMP\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1/G\\_E-Berichte\\_Diabetes\\_mellitus\\_1/DMP\\_DM1\\_GE-Bericht\\_01012008\\_bis\\_30062008.pdf](https://www.kv-rlp.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Mitglieder/DMP/DMP_Diabetes_mellitus_Typ_1/G_E-Berichte_Diabetes_mellitus_1/DMP_DM1_GE-Bericht_01012008_bis_30062008.pdf).
11. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *STEER* 2002; 2(4): 1-8.
12. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. 18.02.2010 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
14. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
15. Bragd J, Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34(6 Pt 1): 612-616.
16. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1610-1614.
17. Soupal J, Skrha J Jr, Fajmon M, Horova E, Mraz M, Skrha J et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(4): 198-203.
18. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5): E924-E930.
19. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52(11): 2795-2804.
20. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(2): 365-371.
21. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(12): 2553-2561.

22. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1622-1630.
23. Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.
24. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000; 1(1): 49-67.
25. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*, Harwood Academic Publishers. 1994.
26. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 707-712.
27. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005; 28(8): 2019-2024.
28. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, Gubitosi-Klug RA, Sivitz W, Bantle JP et al. Impact of excessive weight gain on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1756-1762.
29. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014; 63(2): 181-187.
30. Schipfer M, Ehrmann D, Hermanns N, Kulzer B, Haak T. Evaluation des Fragebogens zu Unterzuckerungen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes (HFS). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2016; 11(S 01): P130. P130.
31. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, Greear ML, Singh H, Shepard JA et al. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-II for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 801-806.
32. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 155-157.

33. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 27.03.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).
35. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015 [online]. 13.07.2017 [Zugriff: 13.07.2018]. (Versorgungsatlas-Berichte; Band 17/03). URL: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/79/VA-79-Bericht\\_Final\\_Pr%C3%A4v\\_Neu.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final_Pr%C3%A4v_Neu.pdf).
36. Rosenbauer J, Bächle C, Stahl A, Castillo K, Meissner T, Holl RW et al. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in Germany. *Diabetologia* 2012; 55(Suppl 1): S369.
37. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung Deutschland (Stichtag 31.12.2016). 2018.
38. Holl RW, Lanzinger S. Auswertung DPV- / DIVE-Datenbestand: Erwachsene mit Typ-1-DM und mittlerem Übergewicht. 2019.
39. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 1: Qualitätszielerreichung 2016 [online]. [Zugriff: 13.09.2018]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/DMP\\_Diabetes1\\_Ergebnisse\\_QS.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/DMP_Diabetes1_Ergebnisse_QS.pdf).
40. Diabetes Agenda 2010, Universität Ulm. DIVE / DPV Diabetes Deutschland [online]. [Zugriff: 24.05.2019]. URL: <https://dive-register.de/>.
41. Universität Ulm. Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) [online]. [Zugriff: 24.05.2019]. URL: <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/dpv/index.php/de/>.
42. Van Mark G, Lanzinger S, Barion R, Degenhardt M, Badis S, Noll H et al. Patient and disease characteristics of adult patients with type 1 diabetes in Germany: an analysis of the DPV and DIVE databases. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 2042018819830867.
43. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
44. 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 – Abbildungen der (selbst berechneten) Metaanalysen**

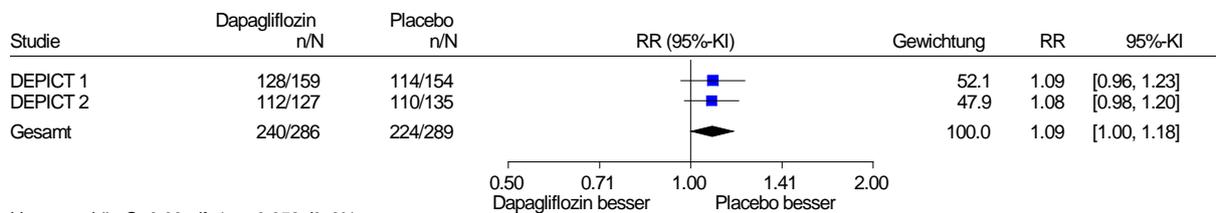
Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin  
 HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$   
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.33$ ,  $df=1$ ,  $p=0.567$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=4.92,  $p<0.001$

Abbildung 3: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$  Prozentpunkte

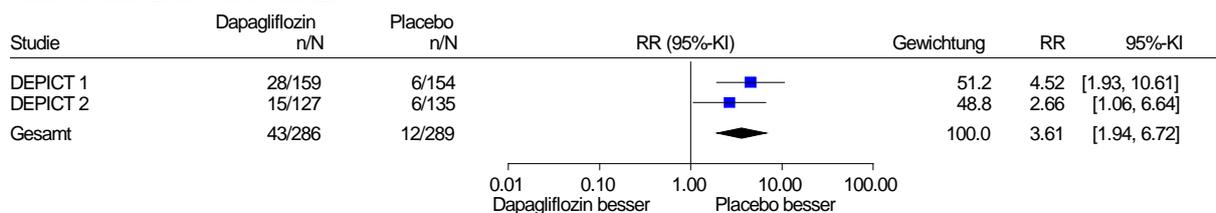
Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin  
 Symptomatische Hypoglykämien  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=0.952$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=2.00,  $p=0.045$

Abbildung 4: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl)

Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin  
 Genitalinfektionen  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.70$ ,  $df=1$ ,  $p=0.404$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=4.05,  $p<0.001$

Abbildung 5: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel), Genitalinfektionen

Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin  
 Harnwegsinfektionen  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

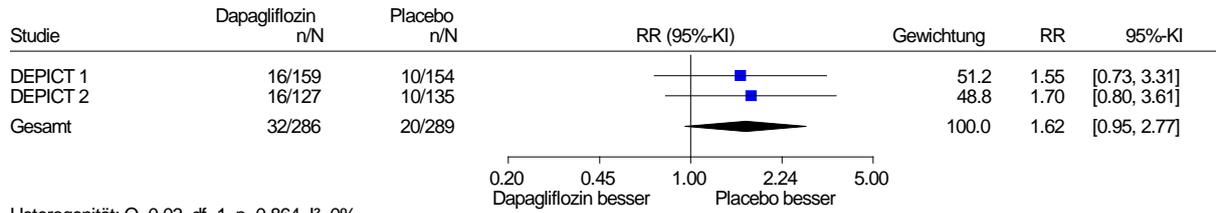


Abbildung 6: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel),  
 Harnwegsinfektionen

Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin  
 Gastrointestinaltrakt  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

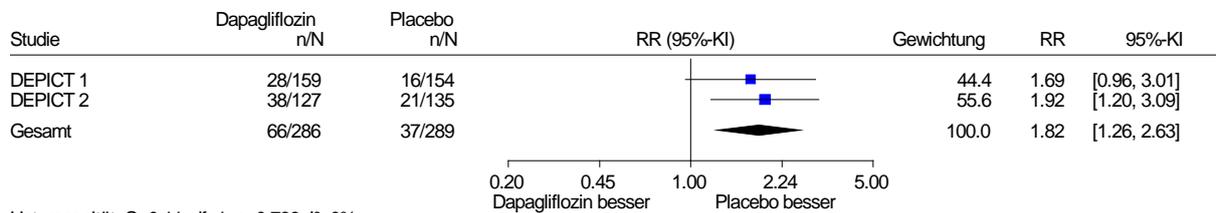


Abbildung 7: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel),  
 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)

**Anhang B – HbA1c-Verläufe in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2**

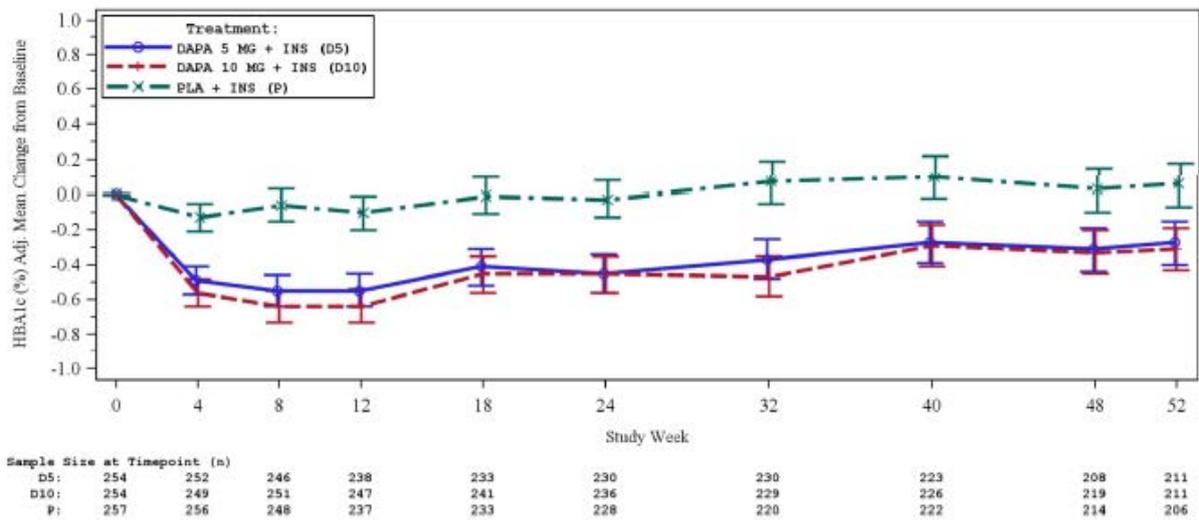


Abbildung 8: zeitlicher Verlauf der HbA1c-Werte in der Gesamtpopulation<sup>3</sup> der Studie DEPICT 1

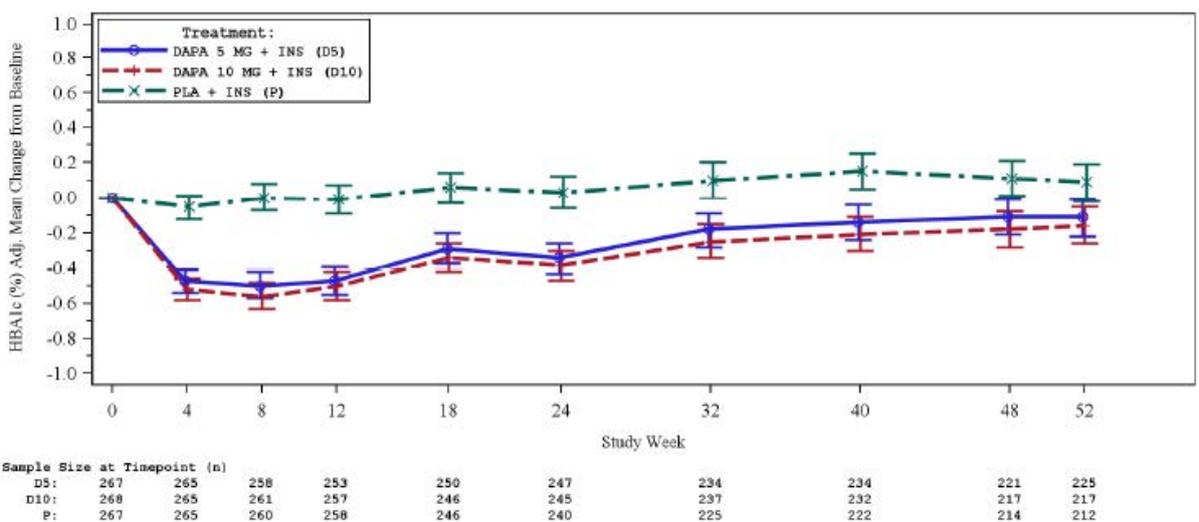


Abbildung 9: zeitlicher Verlauf der HbA1c-Werte in der Gesamtpopulation<sup>3</sup> der Studie DEPICT 2

<sup>3</sup> Die HbA1c-Verläufe stehen für die relevante Teilpopulation (Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 in Ergänzung zu Insulin mit einem BMI von  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) nicht zur Verfügung.

## **Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt SUEs liegen diese Ergebnisse für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sollte eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, erfolgen. Aufgrund von diskrepanten Ergebnissen im Dossier des pU (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) wird auf die Darstellung allerdings verzichtet.

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (DEPICT 1)

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + Insulin N = 159	Placebo + Insulin N = 154
<b>Gesamtrate UEs</b>	122 (76,7)	115 (74,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90 (56,6)	74 (48,1)
Virale Infektion der oberen Atemwege	35 (22,0)	27 (17,5)
Infektion der oberen Atemwege	14 (8,8)	12 (7,8)
Harnwegsinfektion	15 (9,4)	9 (5,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	36 (22,6)	25 (16,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (17,6)	16 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (11,3)	22 (14,3)
Kopfschmerz	9 (5,7)	10 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (11,3)	18 (11,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (10,7)	17 (11,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (10,1)	14 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (10,1)	14 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (10,1)	13 (8,4)
Untersuchungen	12 (7,5)	12 (7,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (11,3)	4 (2,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (6,9)	9 (5,8)
a: MedDRA-Version 20.0; 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 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin (DEPICT 2)

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + Insulin N = 127	Placebo + Insulin N = 135
Gesamtrate UEs	105 (82,7)	102 (75,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77 (60,6)	79 (58,5)
Nasopharyngitis	28 (22,0)	35 (25,9)
Infektion der oberen Atemwege	18 (14,2)	11 (8,1)
Harnwegsinfektion	8 (6,3)	10 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (29,9)	21 (15,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (15,0)	28 (20,7)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (15,0)	18 (13,3)
Kopfschmerz	10 (7,9)	7 (5,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (12,6)	20 (14,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (12,6)	16 (11,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (12,6)	15 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (15,0)	9 (6,7)
Pollakisurie	13 (10,2)	4 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (12,6)	11 (8,1)
Untersuchungen	7 (5,5)	14 (10,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (3,1)	14 (10,4)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (8,7)	5 (3,7)
Augenerkrankungen	1 (0,8)	11 (8,1)

a: MedDRA-Version 20.0; 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 D – Diskrepante Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, ergänzende Darstellung

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
Abbruch wegen UEs (Angaben aus Modul 4 und Modul 5 [aggregierte Ergebnisse])					
DEPICT 1	159	6 (3,8)	154	6 (3,9)	0,97 [0,32; 2,94]; 0,955
DEPICT 2	127	11 (8,7)	135	7 (5,2)	1,67 [0,67; 4,18]; 0,272
Gesamt <sup>a</sup>					1,32 [0,65; 2,67]; 0,437
Abbruch wegen UEs (Angaben aus Modul 5 [PT-Listings])					
DEPICT 1	159	3 (1,9)	154	6 (3,9)	0,48 [0,12; 1,90]; 0,309 <sup>b</sup>
DEPICT 2	127	7 (5,5)	135	4 (3,0)	1,86 [0,56; 6,20]; 0,365 <sup>b</sup>
Gesamt <sup>c</sup>					1,02 [0,43; 2,40]; 0,965
a: gepoolte Analyse b: eigene Berechnung, RR [95 %-KI] (asymptotisch), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [44]) c: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel / Haenszel) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

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

### Externe Sachverständige

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

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

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Frau Elke Brückel, Deutsche Diabetes Föderation e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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