

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Zu Dapagliflozin wurden bereits 2 Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt (Beschlüsse des G-BA vom 06.06.2013 und 21.06.2018). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat jetzt wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine erneute Bewertung für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.06.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen, bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 5 Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
2	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c
3	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin und Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist
4	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
5	Kombination mit Insulin, ohne oder mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)

a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [5] bzw. Liraglutid [6]).
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt zum einen nicht der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die verschiedenen Patientengruppen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum anderen bearbeitet der pU im Widerspruch zu seinem Antrag auf Neubewertung und zum Beschluss des G-BA das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 nicht vollumfänglich, sondern beschränkt seine Ausführungen auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Die vorliegende Bewertung wird gemäß Auftrag des G-BA gegenüber den Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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.

Ergebnisse

Der pU bearbeitet keine der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen in seinem Dossier und legt damit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich für keine der Fragestellungen des G-BA ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Keine der oben dargestellten Fragestellungen ist Gegenstand des Dossiers des pU, daher ist das Dossier inhaltlich unvollständig. Da der pU die Fragestellungen nicht bearbeitet und damit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Dapagliflozin nicht belegt.

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

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin und Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist 	Zusatznutzen nicht belegt
4	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
5	Kombination mit Insulin, ohne oder mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [5] bzw. Liraglutid [6]). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Fragestellung des pU

Anstelle der oben dargestellten Fragestellungen des G-BA bearbeitet der pU in seinem Dossier die folgende Fragestellung: Dapagliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie. Standardtherapie definiert der pU als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanter Leitlinien. Für diese Fragestellung legt der pU die Studie DECLARE-TIMI 58 vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dapagliflozin und damit als Teilgruppe in allen oben genannten 5 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet.

Davon unabhängig ist die Studie DECLARE-TIMI 58 auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Eine Standardtherapie war in der Studie definiert als eine patientenindividuelle Behandlung im Ermessen des Prüfarztes gemäß lokaler Praxis und lokalen Leitlinien, wobei im Studienprotokoll zusätzlich Zielwertvorgaben definiert wurden. Sowohl für die Blutzuckersenkung als auch für die Blutdruckbehandlung deuten die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 darauf hin, dass die im Studienprotokoll beschriebenen Vorgaben nicht ausreichend umgesetzt wurden. Es deutet sich zudem an, dass die substanzspezifischen Effekte von Dapagliflozin entgegen den Vorgaben im Studienprotokoll nicht durch eine intensivere Behandlung in der Vergleichsgruppe kompensiert wurden. Bezogen auf die blutzuckersenkende Therapie wurden überdies Wirkstoffe, die der G-BA für die Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin, Liraglutid), kaum eingesetzt. Insgesamt kann daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden, dass die in der Vergleichsgruppe eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.