



IQWiG-Berichte – Nr. 821

**Dapagliflozin  
(Diabetes mellitus Typ 1) –  
Addendum zum Auftrag A19-37**

**Addendum**

Auftrag: A19-79  
Version: 1.0  
Stand: 27.09.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 1) – Addendum zum Auftrag A19-37

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

09.09.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-79

**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**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Ulrike Seay
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Nachgereichte Daten .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>8</b>
<b>Anhang A – Häufige SUE .....</b>	<b>9</b>
<b>Anhang B – Metaanalysen .....</b>	<b>10</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin .....	3
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zu Placebo + Insulin .....	6
Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin in der Studie DEPICT 2 .....	9

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); SUE .....	10
Abbildung 2: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Abbruch wegen UE .....	10
Abbildung 3: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq$ 54 mg/dl).....	10
Abbildung 4: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq$ 70 mg/dl).....	11
Abbildung 5: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); schwere Hypoglykämien .....	11
Abbildung 6: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); mögliche DKAs.....	11
Abbildung 7: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); mögliche + definitive DKAs .....	11
Abbildung 8: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Genitalinfektionen.....	11
Abbildung 9: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	12
Abbildung 10: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Harnwegsinfektionen .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DKA	diabetische Ketoacidose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.09.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-37 (Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit seinem Dossier [2] die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 vorgelegt. Beide Studien sind im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant und wurden in die Nutzenbewertung von Dapagliflozin eingeschlossen. Allerdings lagen für mehrere Endpunkte keine oder keine verwertbaren Daten im Dossier des pU vor. Darüber hinaus hatte der pU zur Studie DEPICT 1 nur für einen Teil der Endpunkte Auswertungen unter Ausschluss fehlerhaft randomisierter Patientinnen bzw. Patienten vorgelegt.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU ein nicht verwertbares Datenpaket beim G-BA eingereicht. Nach der mündlichen Anhörung [4] hat der pU abermals Auswertungen nachgereicht [5]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten beauftragt.

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

## 2 Bewertung

### 2.1 Nachgereichte Daten

Die nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten umfassen folgende bewertungsrelevanten Daten:

- für beide Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 Auswertungen zu den Endpunkten
  - symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 54$  mg/dl)
  - schwere Hypoglykämien
  - diabetische Ketoacidosen (DKAs): mögliche sowie definitive DKAs nach Beurteilung durch ein Adjudizierungskomitee
  - schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) (Auflistung nach Systemorganklasse [SOC] und bevorzugtem Begriff [PT])
- für die Studie DEPICT 1 Auswertungen zu Nebenwirkungen unter Ausschluss von 14 fehlerhaft randomisierten Patientinnen bzw. Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe (siehe Dossierbewertung A19-37 [1]), allerdings exklusive der Endpunkte Harnwegsinfektionen, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl) und Abbruch wegen UEs

Darüber hinaus hat der pU in seiner Stellungnahme einen Widerspruch zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgeklärt, der in der Dossierbewertung A19-37 beschrieben wurde [1].

Zusammenfassend hat der pU damit einen Großteil der im Dossier fehlenden Daten nachgeliefert. Zur DEPICT-1-Studie fehlen weiterhin Auswertungen zu den Endpunkten Harnwegsinfektionen, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl) sowie Abbruch wegen UEs, jeweils unter Ausschluss der 14 fehlerhaft randomisierten Patientinnen bzw. Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe.

Im nachfolgenden Abschnitt 2.2 werden die Ergebnisse zu den nachgereichten Daten dargestellt. Dabei wird der potenzielle Einfluss der fehlenden Auswertungen zu den Endpunkten Harnwegsinfektionen, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl) und Abbruch wegen UEs durch Sensitivitätsanalysen adressiert (Annahme: bei den 14 fehlerhaft randomisierten Patientinnen bzw. Patienten trat jeweils keins der genannten Ereignisse auf).

### 2.2 Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zu Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der vom pU nachgereichten Daten. Die Ergebnisse zu häufigen SUEs finden sich in Anhang A.

Tabelle 1: Ergebnisse (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>Nebenwirkungen</b>					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>					
DEPICT 1	145	109 (75,2)	154	115 (74,7)	–
DEPICT 2	127	105 (82,7)	135	102 (75,6)	–
<b>SUEs</b>					
DEPICT 1	145	17 (11,7)	154	16 (10,4)	1,13 [0,59; 2,15]; 0,775 <sup>a</sup>
DEPICT 2	127	13 (10,2)	135	9 (6,7)	1,54 [0,68; 3,47]; 0,302
Gesamt <sup>b</sup>					1,27 [0,77; 2,11]; 0,345
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
DEPICT 1 (Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> )	145	6 (4,1)	154	6 (3,9)	1,06 [0,35; 3,22]; 0,963 <sup>a</sup>
DEPICT 2	127	11 (8,7)	135	7 (5,2)	1,67 [0,67; 4,18]; 0,272
Gesamt <sup>b</sup> (Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> )					1,39 [0,69; 2,80]; 0,358
<b>symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl)</b>					
DEPICT 1	145	108 (74,5)	154	109 (70,8)	1,05 [0,92; 1,21]; 0,473
DEPICT 2	127	104 (81,9)	135	102 (75,6)	1,08 [0,96; 1,23]; 0,211
Gesamt <sup>d</sup>					1,07 [0,97; 1,17]; 0,175
<b>symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)</b>					
DEPICT 1 (Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> )	145	128 (88,3)	154	114 (74,0)	1,19 [1,07; 1,33]; 0,002 <sup>a</sup>
DEPICT 2	127	112 (88,2)	135	110 (81,5)	1,08 [0,98; 1,20]; 0,131
Gesamt <sup>b</sup> (Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> )					1,14 [1,06; 1,23]; < 0,001
<b>schwere Hypoglykämien<sup>e</sup></b>					
DEPICT 1	145	4 (2,8)	154	2 (1,3)	2,12 [0,40; 11,42]; 0,380
DEPICT 2	127	2 (1,6)	135	2 (1,5)	1,06 [0,15; 7,43]; 0,951
Gesamt <sup>d</sup>					1,59 [0,45; 5,59]; 0,466

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (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 (mögliche)					
DEPICT 1	145	0 (0,0)	154	1 (0,6)	0,35 [0,01; 8,62]; 0,524
DEPICT 2	127	5 (3,9)	135	1 (0,7)	5,31 [0,63; 44,87]; 0,125
Gesamt <sup>d</sup>					2,66 [0,52; 13,58]; 0,241
DKAs (definitive) keine Angaben					
DKAs (mögliche + definitive)					
DEPICT 1	145	1 (0,7)	154	2 (1,3)	0,53 [0,05; 5,79]; 0,604
DEPICT 2	127	7 (5,5)	135	2 (1,5)	3,72 [0,79; 17,58]; 0,098
Gesamt <sup>d</sup>					2,13 [0,65; 6,98]; 0,214
Genitalinfektionen <sup>f</sup>					
DEPICT 1	145	24 (16,6)	154	6 (3,9)	4,25 [1,79; 10,09]; 0,001
DEPICT 2	127	15 (11,8)	135	6 (4,4)	2,66 [1,06; 6,64]; 0,036
Gesamt <sup>d</sup>					3,45 [1,85; 6,45]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE)					
DEPICT 1	145	25 (17,2)	154	16 (10,4)	1,66 [0,92; 2,98]; 0,090
DEPICT 2	127	38 (29,9)	135	21 (15,6)	1,92 [1,20; 3,09]; 0,007
Gesamt <sup>b</sup>					1,81 [1,251; 2,62]; 0,002
Harnwegsinfektionen <sup>f</sup>					
DEPICT 1 (Sensitivitätsanalyse <sup>e</sup> )	145	16 (11,0)	154	10 (6,5)	1,70 [0,80; 3,62]; 0,178 <sup>a</sup>
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	10 (7,4)	1,70 [0,80; 3,61]; 0,166
Gesamt <sup>b</sup> (Sensitivitätsanalyse <sup>e</sup> )					1,70 [1,00; 2,90]; 0,051
a: eigene Berechnung: RR [95 %-KI] (asymptotisch), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])					
b: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel / Haenszel)					
c: Sensitivitätsanalyse: Annahme von 0 Ereignissen für 14 fehlerhaft randomisierte Patientinnen bzw. Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe (Worst-Case-Analyse).					
d: gepoolte Analyse					
e: Symptomatische Hypoglykämien, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagoninjektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden (unabhängig von einer Blutzuckermessung).					
f: erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU					
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					

Aus den Ergebnissen ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A19-37 [1] für keinen Endpunkt ein zusätzlicher Zusatznutzen oder höherer Schaden für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies gilt aufgrund der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auch für die Endpunkte, zu denen die Auswertungen unter Ausschluss der fehlerhaft randomisierten Patientinnen und Patienten fehlen. Im Einzelnen sind die Ergebnisse wie folgt:

- Beim Endpunkt SUE zeigt sich, wie in der Dossierbewertung A19-37, kein statistisch signifikantes Ergebnis.
- Bei den Endpunkten symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 54$  mg/dl), schwere Hypoglykämien und DKAs (mögliche und definitive) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis. Zu diesen Endpunkten lagen im Dossier keine Ergebnisse vor.
- Bei den Endpunkten Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich, wie auch in der Dossierbewertung A19-37, jeweils ein höherer Schaden von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des höheren Schadens ist, ebenfalls wie in der Dossierbewertung A19-37, jeweils beträchtlich (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das relative Risiko  $> 1,25$ ).
- Bei den Endpunkten Abbruch wegen UEs und Harnwegsinfektionen ist das Ergebnis unter Einschluss der fehlerhaft randomisierten Patientinnen und Patienten jeweils nicht statistisch signifikant (siehe Dossierbewertung A19-37). Auch die Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Addendum zeigen jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.
- Beim Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 70$  mg/dl) zeigt sich unter Einschluss der fehlerhaft randomisierten Patientinnen und Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis, der Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Dossierbewertung A19-37). Auch die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Addendum zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis mit nicht mehr als geringfügigem Effekt (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das relative Risiko  $< 1,11$ ).
- Die Ergebnisse zu UEs und SUEs auf Ebene der SOC und PT zeigen im Vergleich zur Dossierbewertung A19-37 für keine weiteren spezifischen UEs auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die nachgereichten Daten erlauben allerdings eine bessere Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen, da die Datenlage im Gegensatz zur Datenlage im Dossier nicht mehr inhaltlich unvollständig ist. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für das Ausmaß des Zusatznutzens sind im nachfolgenden Abschnitt 2.3 beschrieben.

### 2.3 Ausmaß des Zusatznutzens

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + Insulin im Vergleich zu Placebo + Insulin auf Basis der Dossierbewertung A19-37 sowie des vorliegenden Addendums dargestellt.

Tabelle 2: 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>
a: ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen DKA: diabetische Ketoacidose; HbA1c: Hämoglobin A1c; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Im Gegensatz zur Dossierbewertung A19-37 ist die jetzt vorliegende Datenlage nicht mehr inhaltlich unvollständig. In der Gesamtschau der positiven und negativen Effekte ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis ist allerdings beschränkt auf Patientinnen und Patienten, bei denen die unzureichende Blutzuckerkontrolle nicht mit schweren Hypoglykämien verbunden ist. Dies ist dadurch begründet, dass Patientinnen und Patienten, bei denen im Monat vor Studienbeginn Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien oder schwere Hypoglykämien auftraten, aus den vom pU durchgeführten Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 ausgeschlossen wurden, und wird gestützt durch die Ergebnisse der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2, in denen unter Dapagliflozin statistisch signifikant häufiger symptomatische Hypoglykämien aufgetreten sind. Auf Basis der Studien DEPICT1 und DEPICT 2 lässt sich daher zum einen nicht ableiten, dass für Patientinnen und Patienten, bei denen die unzureichende Blutzuckerkontrolle mit schweren Hypoglykämien verbunden ist, das Hypoglykämierisiko unter Dapagliflozin plus Insulin ähnlich oder sogar geringer als unter Insulin allein ist. Zum anderen lässt sich auch nicht ableiten, dass bei diesen Patientinnen und Patienten die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin zu einem ähnlichen Unterschied in der Blutzuckersenkung gegenüber einer alleinigen Insulintherapie führt, da das Auftreten schwerer Hypoglykämien ggf. einen beschränkenden Faktor auch für die Kombination mit Dapagliflozin darstellt. Für Patientinnen und Patienten, bei denen die unzureichende Blutzuckerkontrolle mit schweren Hypoglykämien verbunden ist, ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher mangels Daten nicht belegt.

## 2.4 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dapagliflozin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-37 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>a</sup>
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>b</sup>	<p>Patientinnen und Patienten, bei denen die unzureichende Blutzuckerkontrolle nicht mit schweren Hypoglykämien verbunden ist:</p> <p><b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b></p> <p>Patientinnen und Patienten, bei denen die unzureichende Blutzuckerkontrolle mit schweren Hypoglykämien verbunden ist: Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A19-37 sind <b>fett</b> markiert.  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</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 1): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-37 [online]. 30.07.2019 [Zugriff: 05.08.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 799). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-37\\_Dapagliflozin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-37_Dapagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 16.04.2019 [Zugriff: 07.08.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/458/>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 799: Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 1); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-37. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/458/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Dapagliflozin: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 09.09.2019 [Zugriff: 25.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-458/2019-09-09\\_Wortprotokoll\\_Dapagliflozin-D-454.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-458/2019-09-09_Wortprotokoll_Dapagliflozin-D-454.pdf).
5. AstraZeneca. Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 799: Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 1); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-37. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/458/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. 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 – Häufige SUE**

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

- 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

In der Studie DEPICT 1 traten keine SUEs auf, die den oben genannten Kriterien entsprechen.

Tabelle 4: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin in der Studie DEPICT 2

SOC <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + Insulin N = 127	Placebo + Insulin N = 135
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (5,5)	4 (3,0)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

**Anhang B – Metaanalysen**

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

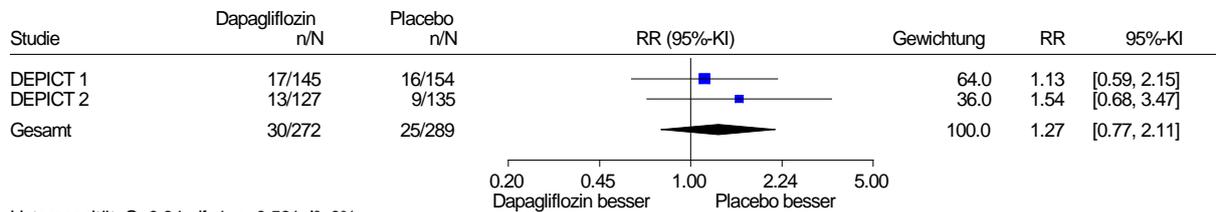


Abbildung 1: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); SUE

Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin  
Abbruch wegen UEs  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

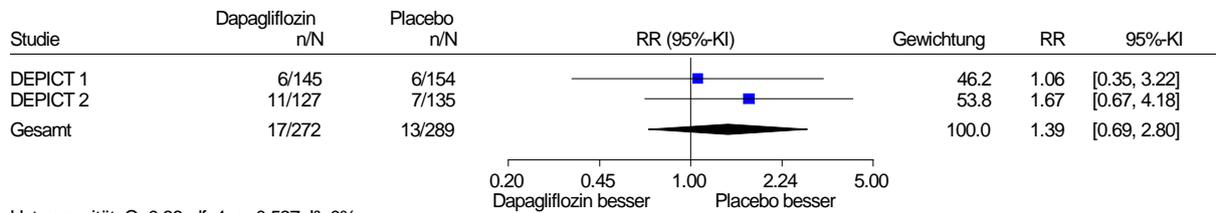


Abbildung 2: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Abbruch wegen UE

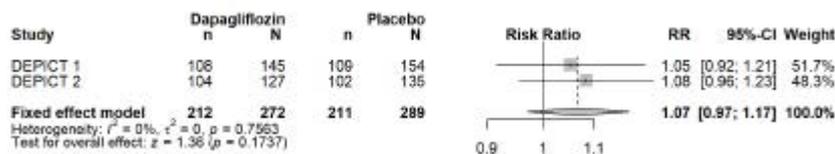


Abbildung 3: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose  $\leq 54$  mg/dl)

Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin  
 Symptomatische Hypoglykämien <=70 mg/dl  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

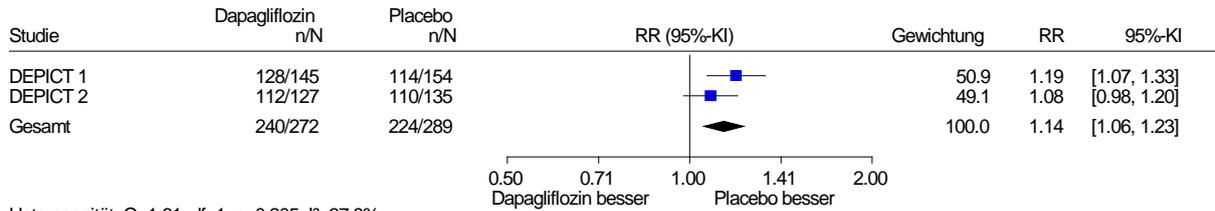


Abbildung 4: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)

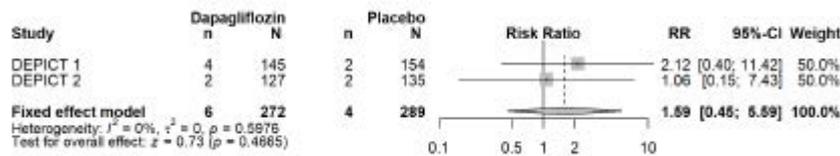


Abbildung 5: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); schwere Hypoglykämien

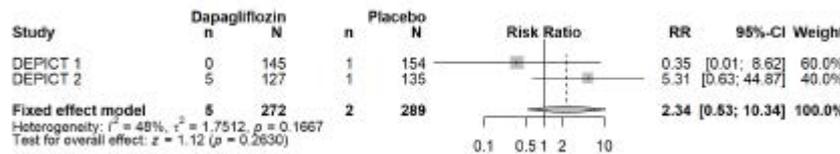


Abbildung 6: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); mögliche DKAs

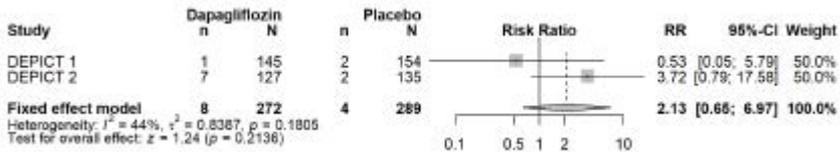


Abbildung 7: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); mögliche + definitive DKAs

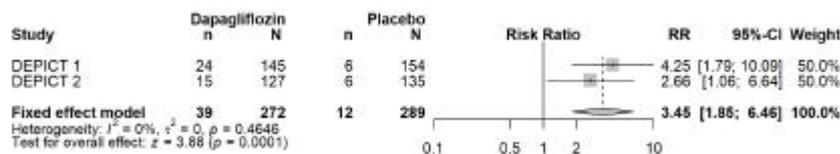


Abbildung 8: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Genitalinfektionen

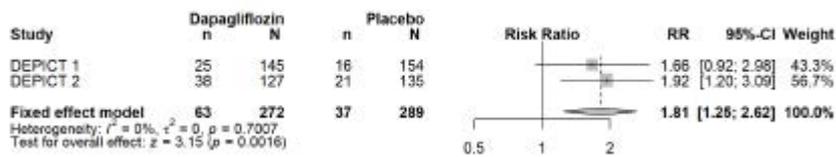


Abbildung 9: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

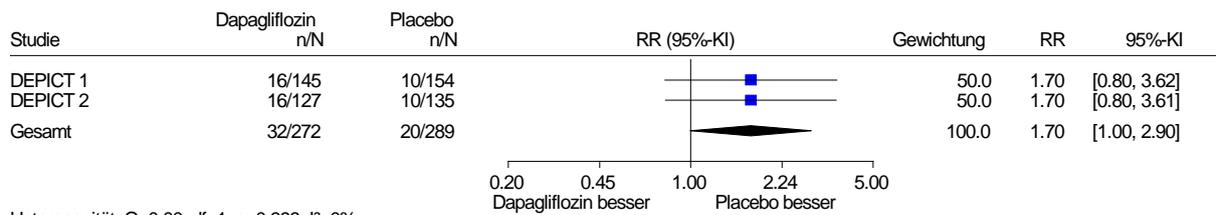


Abbildung 10: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel / Haenszel); Harnwegsinfektionen