

## **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 13.12.2021 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung entweder als Monotherapie bei Metformin-unverträglichkeit oder zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) im Alter von 10 bis 17 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel <sup>b</sup> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin <sup>c</sup>
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)) <sup>c, d, e</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.  
c. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.  
d. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT sollte unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.  
e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im laufenden Verfahren nach Dossiereinreichung durch den G-BA am 11.01.2022 angepasst. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU in seinem Dossier sowohl von der ursprünglichen, als auch von der aktualisierten Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweicht.

Der Begründung des pU zur Abweichung von den Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend für die festgelegten Patientenpopulationen des G-BA gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 11.01.2022 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.

*Abweichung von Einteilung der Patientenpopulationen und zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA nicht sachgerecht*

Der pU folgt weder der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in 2 Patientenpopulationen, noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen bearbeitet er in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets (Kinder und Jugendliche mit T2DM ab 10 Jahre und älter) gemeinsam betrachtet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt er dafür eine von ihm als „patientenindividuelle Therapie“ bezeichnete Behandlung unter Auswahl der Wirkstoffe Metformin, Insulin und Liraglutid fest. Er begründet dies mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und einer limitierten Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So ist weder ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf noch eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten eine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuweichen.

## **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 keine relevante Studie zum Vergleich von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU betrachtet alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam in 1 Fragestellung und zieht dafür die Ergebnisse für die relevante Altersgruppe aus der RCT D1690C00017 sowie einen Evidenztransfer aus der Studie DECLARE TIMI 58 heran. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Weder die RCT D1690C00017, noch der vom pU vorgelegte Evidenztransfer eignen sich für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

#### *Studie D1690C00017*

Bei der vom pU vorgelegten Studie D1690C00017 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit T2DM im Alter von 10 bis 24 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Die antidiabetische Behandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin musste gemäß Einschlusskriterien mindestens 8 Wochen vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei  $\geq 1000$  mg liegen musste.

Insgesamt wurden 72 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach dem Screening in einer 4-wöchigen Lead-In-Phase mit Placebo zusätzlich zu Diät, Bewegung und der bestehenden stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin behandelt und anschließend in den Interventionsarm (N = 39) und in den Vergleichsarm (N = 33) randomisiert wurden. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU aus der Studie D1690C00017 die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren heran, die in das zu bewertende neue Anwendungsgebiet fallen. Dies sind 29 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 24 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit Dapagliflozin behandelt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo. Anpassungen der bestehenden, stabilen antidiabetischen Therapie waren mit Ausnahme einer Dosisreduktion von Insulin bei multiplen oder schweren hypoglykämischen Episoden nicht erlaubt. In beiden Behandlungsarmen gab es bei anhaltender Hyperglykämie die Möglichkeit einer unverblindeten Rescue-Therapie mittels Insulin zusätzlich zur bestehenden antidiabetischen Therapie.

Primärer Endpunkt der Studie D1690C00017 war die Änderung des HbA1c-Wertes zum Ende der randomisierten Behandlungsphase. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

*Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie D1690C00017 nicht umgesetzt*

Der pU legt für die Studie D1690C00017 keine Auswertungen für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vor. Stattdessen bearbeitet der pU in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die 2 Fragestellungen des G-BA ist auf Basis des Dossiers des pU somit nicht möglich.

Unabhängig von der fehlenden Aufteilung in die Patientenpopulationen, entspricht die in der Studie D1690C00017 durchgeführte Behandlung für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die 2 Patientenpopulationen des G-BA. So erhielten 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Eine Monotherapie mit Metformin ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet. Außerdem wäre bei einem mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,1 % zu Studienbeginn bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). Optimierungen der antidiabetischen Therapie waren jedoch weder während des Screenings noch während der randomisierten Behandlungsphase erlaubt.

Zusammenfassend ist die vorgelegte Studie D1690C00017 nicht zur Nutzenbewertung geeignet, da weder eine getrennte Auswertung für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt noch die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Unabhängig davon wäre die Studie auch nicht für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU geeignet, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie durchgeführt, sondern die bestehende antidiabetische Therapie ohne Anpassung fortgeführt wurde.

*Studie DECLARE-TIMI 58 für Evidenztransfer nicht geeignet*

Der pU führt aus, dass Daten aus der Anwendung von Dapagliflozin bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragbar und damit für die Nutzenbewertung relevant seien. In seiner Argumentation bezieht sich der pU auf Ergebnisse der RCT DECLARE-TIMI 58 in Verbindung mit Daten zum pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK/PD) Profil von Dapagliflozin aus der Phase-I-Studie D1690C00016 sowie der bereits weiter oben beschriebenen Studie D1690C00017.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Ergebnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 können nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM übertragen werden, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen besteht. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM behandelt, die mindestens 40 Jahre alt waren und ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM hingegen nur in Ausnahmefällen. Vor diesem Hintergrund sind auch die PK/PD-Daten aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017, die der pU als Beleg für die Vergleichbarkeit anführt, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant.

Zusätzlich bestehen grundsätzliche Einwände gegen die Relevanz von Ergebnissen aus der Studie DECLARE-TIMI 58 für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin. Die Übertragung von Ergebnissen für die Nutzenbewertung von einer Fragestellung auf eine andere kann nur erfolgen, wenn Ergebnisse vorliegen, die für die Ausgangsfragestellung relevant sind. Da die Studie DECLARE-TIMI 58 aufgrund fehlender Umsetzung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des T2DM bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, kann auch kein Evidenztransfer auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM erfolgen.

**Zusammenfassung**

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Es liegen weder für Fragestellung 1 (Insulin-naive Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben) noch für Fragestellung 2 (Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben) geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naïve Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel <sup>b</sup> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) <sup>c, d, e</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ist Metformin Mittel der ersten Wahl.

c. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

d. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT sollte unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.