Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dapagliflozin

Vom 6. Juni 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 4

1. Rechtsgrundlage 4
2. Eckpunkte der Entscheidung 4
3. Bürokratiekosten 20
4. Verfahrensablauf 20
5. Beschluss 22
6. Anhang 35

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 35

B. Bewertungsverfahren 42

1. Bewertungsgrundlagen 42
2. Bewertungsentscheidung 42

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 42

2.2 Nutzenbewertung 42

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 42

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 42

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 42

2.2.4 Therapiekosten 43

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 44

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 45
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 49
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 50
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 52

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb GmbH 52

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 172

5.3 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 181

5.4 Stellungnahme Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München 191

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 200

5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH 212

5.7 Stellungnahme Dr. Gerhard Klausmann, Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V. 232

5.8 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. 241

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....259
5.10 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 266
5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 283
D. Anlagen.....297
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....297
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 325
3. Addendum zum Auftrag A12-18 386

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dapagliflozin ist der 15. Dezember 2012 Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 14. Dezember 2012 abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 24. April 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzen-bewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2013 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga®) gemäß Fachinformation (Stand April 2013):

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

Monotherapie:

Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Add-on-Kombinationstherapie:

In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

a) <u>Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Dapagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[1, 2]. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[3].

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Dapagliflozin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Effekten wie eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämien, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich von Dapagliflozin vs. DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie werden daher bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Monotherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

b) <u>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Dapagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko ora-

les Antidiabetikum der ersten Wahl[1,2]. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[3].

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann[4].

Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit kardiovaskuläre Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht ange-

[1] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.
[2] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.
[3] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.
[4] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

zeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin vs. DPP-4-Inhibitoren/ Metformin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Dapagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[1,2]. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[3].

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. In der vorliegenden Therapiesituation wird die Anwendung von Metformin, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle durch andere orale Antidiabetika, einer Insulintherapie als Therapieoption vorgezogen, sofern Metformin gemäß Fachinformation geeignet ist.

Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Hinsichtlich der Berücksichtigung von Glipizidstudien, siehe unter b).

5. Sowohl Metformin, Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet.

Die Patientengruppe, für die Metformin nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht infrage kommt, lässt sich nicht klar abgrenzen. Es fehlt insbesondere an eindeutigen Unterscheidungsmerkmalen der Population, für die Insulin noch nicht angezeigt ist, gegenüber der Population, für die Insulin angezeigt ist. Der G-BA hat hinsichtlich der Vergleichstherapie zur Patientengruppe c) (Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren) den Hinweis gegeben, dass Metformin in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption sei. Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Damit wurde die Option offen gelassen, dass für die Patientengruppe, für die Metformin nicht geeignet ist, Humaninsulin als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Metformin nicht infrage kommt und bei denen eine Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern für das komplette Patientenkollektiv in dieser Indikation.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Sulfonylharnstoffe vs. DPP-4-Inhibitoren/Sulfonylharnstoffe als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Dapagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko ora-

les Antidiabetikum der ersten Wahl[1,2]. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[3].

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.

5. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Folglich entfällt das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie.

Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Insulin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können, betrachtet. Für diese alternative Vergleichstherapie werden im Dossier weder eine hinreichende Begründung noch Daten für diese Patientenpopulation dargelegt.

DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin wäre die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin allein.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Insulin vs. DPP-4-Inhibitoren/Insulin als alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Der Wirkstoff Dapagliflozin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl für die Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, als auch für die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren, zugelassen.

In placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes[5] gezeigt werden. Die Größe dieses Effektes ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) und Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen deutlich verringert. Für diese Patientengruppen bestehen gemäß Fachinformation „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

[5] EPAR Dapagliflozin, S. 118, 119, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurden eine leichte Blutdrucksenkung und eine Gewichtsreduktion beobachtet[6] sowie ein geringes Risiko für Hypoglykämien, insbesondere für die Monotherapie[7].

Demgegenüber wurde eine Reihe von Schadensaspekten beobachtet[8]. So zeigte sich bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ein Einfluss auf den Knochenmetabolismus, der sich in einer Studie (MB102029) in einer erhöhten Frakturrate gegenüber Placebo niederschlug (9,4% vs. 0%). Zwar zeigte sich in weiteren Untersuchungen kein Effekt auf die Knochendichte, jedoch kann nach Auffassung der EMA hinsichtlich des Langzeiteffektes ein Einfluss von Dapagliflozin auf die Knochenstruktur nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde im placebokontrollierten Studienpool eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen (4,8% - 5,7% Dapagliflozin vs. 0,9% Placebo) als auch an Harnwegsinfektionen (4,3% - 5,7% Dapagliflozin vs. 3,7% Placebo) beobachtet. Bei den Harnwegsinfektionen lag die Rezidivrate in den Dapagliflozin-Armen zwischen 18 % - 21% vs. 11% bei Placebo. Insbesondere bei älteren Patienten traten unter Dapagliflozin häufiger eine Hypovolämie und ein Anstieg des Hämatokritwertes auf.

Als gesonderter Aspekt wurde seitens der EMA das Ungleichgewicht hinsichtlich der Tumorinzidenzrate zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen (1,4% vs. 1%) zum Zeitpunkt der Beantragung der Zulassung diskutiert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden weitere Sicherheitsdaten hierzu nachgereicht (12. Mai 2011, 15. Juli 2011), die keinen Unterschied in der Gesamt-Tumorinzidenzrate aufwiesen (1,47% vs. 1,35%). Einige spezifische Tumorarten treten jedoch häufiger unter Dapagliflozin auf. Dazu zählen Brustkrebs (0,37 Fälle vs. 0,09 Fälle pro 100 Patientenjahre in der Datenauswertung vom 12. Mai 2011, 0,4 Fälle vs. 0,22 Fälle pro 100 Patientenjahre in der Datenauswertung vom 11. Juli 2011), Harnblasenkarzinome (0,16 Fälle vs. 0,03 Fälle pro 100 Patientenjahre) und Prostatakarzinome (0,34 Fälle vs. 0,16 Fälle pro 100 Patientenjahre).

Langzeitdaten für Dapagliflozin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergibt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber den Vergleichstherapien. Dies wird im Folgenden zu den einzelnen Patientengruppen begründet:

a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

Für Patienten, die mit einer Monotherapie von Dapagliflozin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Monotherapie gegen-

[6] EPAR Dapagliflozin, S. 119,120
[7] EPAR Dapagliflozin, S. 120,125
[8] EPAR Dapagliflozin, S. 137-140

über der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) vorliegen. Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer Placebo bzw. Diät und schließt auf der Dapagliflozin-Seite die placebokontrollierte Studie MB102013 ein sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien Garber et al., 2002; Hoffmann et al., 1994; HOE 490 8-USA-202-DM; Segal et al., 1997 und UKPDS 13.

Die Anwendungsvoraussetzung von Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein. Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien lassen darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufwies. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt.

Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten die ohne Vorbehandlung Dapagliflozin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen könnten unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit aufweist, nicht ohne weiteres gegeben. Dieser Nachweis der der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt.

Zudem ist nicht hinreichend nachvollziehbar, dass eine Metformin – Unverträglichkeit damit berücksichtigt sei, dass in den Studien Patienten ausgeschlossen wurden, die eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 aufweisen. Diese Patienten kämen auch für eine Therapie mit Dapagliflozin nicht in Betracht. Zur Abgrenzung einer Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Dapagliflozin, jedoch nicht mit Metformin infrage kommt, hätten weitere Kontraindikationen von Metformin (z. B. Leberinsuffizienz, respiratorische und kardiale Insuffizienz) berücksichtigt werden müssen.

Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Da die Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurden, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie -Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) - festgestellt wird.

b) <u>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</u>

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] mit Metformin die Studie D1690C00004 vorgelegt, in der die Kombination von Dapagliflozin/Metformin im Verhältnis zu Glipizid/Metformin untersucht wurde. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als

gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Der G-BA berücksichtigt daher zur Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie D1690C00004. Die Darstellung der Daten und Ergebnisse der Studie sind dem Dossier, der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum zum Auftrag A12-18 (Nutzenbewertung Dapagliflozin) des IQWiG zu entnehmen.

In der Studie D1690C00004 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis ≥ 1500 mg keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Dabei wurde eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle definiert als HbA1c-Wert über 6,5%. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5% ≤ 10%. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen zusammen. Eine Verlängerungsphase II von weiteren 104 Wochen ist laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers noch nicht abgeschlossen.

Aufgrund des in der Studie verwendeten Studiendesigns wurden die eingesetzten Wirkstoffe beider Studienarme nicht zulassungskonform eingesetzt, weshalb die Studie nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff mit Metformin) ableiten.

Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

Gemäß Zulassung ist Dapagliflozin in Kombination mit Metformin zugelassen, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Das würde voraussetzen, dass die Patienten, die für eine Dapagliflozin-Therapie in Frage kämen, zuvor die maximal tolerierbare Dosis an Metformin erhalten haben. In der Studie wurde die Metformin-Dosis in Abhängigkeit von der Dosis zu Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg oder 2500 mg täglich festgelegt. Eine Dosissenkung auf 2500 mg Metformin fand nach diesem Schema grundsätzlich bei Patienten mit einer Metformin-Dosis > 2500 mg statt. Teilweise wurde die Metformindosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt (z. B. von 1700 mg täglich auf 1500 mg täglich), obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Kein Patient hat in den Studien die laut Fachinformation maximal empfohlene Dosis von 3000 mg Metformin erhalten.

In dieser Studie wurde demnach eine unzureichende Blutzuckerkontrolle mit Metformin dahingehend definiert, dass unter einer täglichen Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg bis ≤ 2500 mg eine unzureichende Blutzuckerkontrolle besteht. Da aber die Metformin-Dosis vor Studienbeginn teilweise reduziert wurde, obwohl offenbar eine höhere Dosis vorher toleriert wurde und zudem ca. 15% der Patienten mit einer Metformin – Dosis von weniger als 50% der maximal zugelassenen Dosis eingeschlossen wurden, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert hätte werden können. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten.

Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin oder 5 mg Glipizid.

Glipizid wurde in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und dann auf 20 mg hochtitriert (innerhalb der ersten 18 Wochen), sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte nicht unter 110 mg/dl lagen. Entgegen den in den (auch internationalen) Fachinformationen für Glipizid[9] zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg, wurde für die Patienten, deren Dosis bereits bei 10 mg lag, die Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Demnach war die Titration im Glipizid-Arm, die einer Dosiserhöhung von 50% auf

[9] Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.

100% der Maximaldosis entsprach, nicht zulassungskonform. Auf diese deutlichen, nicht sachgemäßen Dosissteigerung während der Titrationsphase könnten starke Blutzuckersenkungen und in Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer zulassungskonformen Dosiserhöhung von 10 auf 15 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne dass Hypoglykämien auftreten.

Weiterhin wurde entgegen der in der Fachinformation Forxiga® [10] zugelassenen Dosierung von 10 mg täglich, Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg hochtitriert (innerhalb der ersten 18 Wochen), sofern die Nüchternblutglukosewerte nicht unter 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich (außer bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung) ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung als auch bei unerwünschten Ereignissen führen.

Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 entspricht nicht den Zulassungen von Glipizid und Dapagliflozin, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde während im Glipizid-Arm die Titrationsstufe zu sprunghaft und damit nicht zulassungskonform war.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei der Bewertung der Studienergebnisse korrekterweise die Patientengruppen nicht, für die die Anwendung von Dapagliflozin nicht empfohlen ist (Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung, Patienten ab 75 Jahre und Patienten, die Schleifendiuretika erhalten). Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer aber aus der Dapagliflozin-Gruppe auch solche Patienten ausgeschlossen, deren Dapagliflozin-Dosis zum Ende der Titrationsphase geringer als 10 mg war. Im Dossier wurde dieses Vorgehen nicht beschrieben, weshalb sich der Anteil dieser Patienten (etwa 10 bis über 15%) nur anhand der vorhandenen Angaben und Diskrepanzen in den Patientenzahlen ableiten lässt. Dadurch, dass ein Teil der Patienten aus dem Dapagliflozin - Arm bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist die durch die Randomisierung erreichte Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben. Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, die die Patienten, die weniger als 10 mg Dapagliflozin erhalten haben, einschließen.

In der Studie lag in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.

Zudem lag zwar der mittlere HbA1c-Wert zum Studienbeginn bei 7,7%, jedoch wurden trotz des Einschlusskriteriums für den HbA1c-Wert (> 6,5%) in die Studie Patienten eingeschlossen, deren HbA1c-Wert darunter lag. Unklar ist, wie viele der in die Studie eingeschlossenen Patienten einen HbA1c-Ausgangswert von unter 7,0% hatten. Den Protokollvorgaben ist zu entnehmen, dass die Rekrutierung von Patienten mit einem HbA1c-Wert zwischen > 6,5% und < 7% gestoppt werden sollte, sobald der Anteil dieser Patienten in der Gesamtpopulation der Studie ca. 25% betrug. Gegebenenfalls hätte ein relevanter Teil der Patienten keine weitere blutzuckersenkende Therapie bedurft, da nach heutigen Erkenntnissen die Blutzuckereinstellung möglicherweise ausreichend war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das in der Studie D1690C00004 gewählte Vorgehen hinsichtlich der Dosierungen weder für Dapagliflozin noch für Glipizid zulassungskonform war.

[10] AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2013

Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können aufgrund der oben genannten Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA getroffen werden kann.

Insgesamt ist somit eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland nicht gegeben und die Studienergebnisse sind daher für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin festgestellt wird.

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Für Patienten, die mit einer Add-on Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin) behandelt werden, bei denen diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird in dieser Patientengruppe Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen für Patienten betrachtet, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoffen (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Der G-BA hat für diese Patientenpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie die Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) festgelegt.

Neben der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen ist Dapagliflozin auch Kombination mit weiteren Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder den GLP-1-Analoga (Glucagon-like-Peptide-1-Analoga) zugelassen. Darüber hinaus schließt die Zulassung auch die Anwendung von Dapagliflozin in der oralen Dreifachkombination nicht aus. Für diese Therapiesituationen wurden jedoch keine Daten im Dossier dargelegt und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.

Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit GLP-1-Analoga liegen bislang keine Studien vor.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffe durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin mit Sulfonylharnstoffen [Glibenclamid oder Glimepirid] vorliegen. Als Brückenkomparator ist die Therapie mit Sulfonylharnstoffen + Placebo gewählt worden. Auf der Dapagliflozin-Seite wurde die Studie D1690C00005 (Vergleich Glimepirid + Dapagliflozin vs. Glimepirid + Placebo) eingeschlossen. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) sind zur Beantwortung der zu Grunde liegenden Fragestellung jedoch nicht geeignet. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid /Tag überschreitet. Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Von einer Übertragbarkeit der in der Studie beobachteten Effekte auf die zulassungskonforme Behandlungssituation kann nicht ohne weiteres ausgegangen werden.

Die Studiendauer der Goldstein 2003 erfüllte nicht das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Eine Studiendauer von 18 Wochen ist zu kurz, um belastbare Aussagen

zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Einbeziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Die oben genannten Studien können nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin festgestellt wird.

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für Patienten, die mit einer Add-on Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin behandelt werden, bei denen eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika behandelt wurden und zum andern Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens drei Placebo – kontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019) vorgelegt bei denen Patienten eingeschlossen waren, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation.

In allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, also weder Insulintyp noch Therapieschema zu modifizieren. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studienhälfte ab Woche 25 eine Änderung des Therapieschemas bei Hypoglykämien und gleichzeitig sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten ermöglicht. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorliegenden Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Weiterhin war die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Metformin als weiteres Antidiabetikum neben Insulin eingeschränkt. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde die

Kombinationstherapie um weitere orale Antidiabetika erweitert. In einer Ergebnisdarstellung für die Studie D1690C00006 waren zudem die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation abgebildet, also auch für Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, einem Alter ≥ 75 Jahren und einer Behandlung mit Schleifendiuretika (etwa 14,5% bis 25,5% der Studienpopulation). Für diese Patientengruppen ist eine Anwendung von Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen. Angaben, inwiefern eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation gegeben ist, fehlen.

Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchsarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung. (letzter Zugriff: 22. Mai 2013) http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2013).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Für Dapagliflozin wird eine Dosierung von 10 mg einmal täglich als Monotherapie und als Add-on - Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Die Anfangsdosis

von Glimepirid beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation[7] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kombination von Humaninsulin mit Metformin wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH für die Insulintherapie zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. November 2011 eingegangen am 9. November 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Dezember 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. Dezember 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. November 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Dezember 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Dapagliflozin ist 15. Dezember 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dapagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. März 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 23. April 2013 statt. In der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2013 wurde das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2013 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28.05.2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	1. Dezember 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. Dezember 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG zur ergänzenden Bewertung der Studie D1690C00004
AG § 35a	30. April 2013 14. Mai 2013 21. Mai 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, des Addendum zur Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Anschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin

Vom 6. Juni 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Juni 2013 (BAnz AT 27.06.2013 B 3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dapagliflozin wie folgt ergänzt:

Dapagliflozin

Beschluss vom: 6. Juni 2013
In Kraft getreten am: 6. Juni 2013
BAnz AT 16.07.2013 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Forxiga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Indiziert als

- Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.
- Als Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

ca. 221 400 Patienten

b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

ca. 468 700 Patienten

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:

ca. 35 900 Patienten (nur Berücksichtigung der Patienten mit der Kombination Sulfonylharnstoffe und einem anderen oralen Antidiabetikum)

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

ca. 170 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. März 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf

Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit GLP-1-Analoga liegen bislang keine Studien vor.

4. Therapiekosten

a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid			
Glibenclamid[2]	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365

[1] jeweils größte Packung
[2] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vor-geschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid		
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € - 82,34 €[5]	14,16 € - 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 - 5,66 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dapagliflozin	713,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid	
Glibenclamid bzw. Glimepirid	12,55 € - 75,31 € bzw. 28,71 € - 151,33 €

[3] Rabatt nach § 130 SGB V
[4] Rabatt nach § 130a SGB V
[5] Festbetrag

b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Metformin[6]	1000 mg	180	365 - 1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin			
Glibenclamid[2]	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365
Metformin[6]	1000 mg	180	365 - 1095

[6] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]
Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin		
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € - 82,34 €[5]	14,16 € - 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 - 5,66 €[4]]
Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin	
Dapagliflozin + Metformin	746,08 € - 810,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	44,83 € - 172,16 € bzw. 60,99 € - 248,18 €

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[7] (außer Metformin und Insulin)				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[7] (außer Metformin und Insulin)			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Glibenclamid[2]	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin			
Glibenclamid[2]	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365
Metformin[6]	1000 mg	180	365 - 1095

[7] Beispielhaft für weitere Antidiabetika sind Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) genannt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[8] (außer Metformin und Insulin)		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € - 82,34 €[5]	14,16 € - 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 - 5,66 €[4]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin		
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € - 82,34 €[5]	14,16 € - 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 - 5,66 €[4]]
Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[7] (außer Metformin und Insulin)	
Dapagliflozin + Glibenclamid	726,35 € - 789,11 €
Dapagliflozin + Glimepirid	742,51 € - 865,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	44,83 € - 172,16 € bzw. 60,99 € - 248,18 €

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika[8]				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/ I.E.)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Humaninsulin[9] (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 I.E. – 27594 I.E.
Ggf. Metformin[6]	1000 mg	180	365 – 1095
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	3000 I.E	13 797 I.E. – 27594 I.E.
Metformin[6]	1000 mg	180	365 – 1095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			

[8] Als Beispiel für ein weiteres Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.
[9] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/ I.E.)
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	100 I.E. / ml	3000 I.E	13 797 I.E. – 27594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 €[5]	81,18 € [2,05 €[3]; 6,22 €[4]]
Ggf. Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 €[5]	81,18 € [2,05 €[3]; 6,22 €[4]]
Ggf. Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	89,45 €[5]	81,18 € [2,05 €[3]; 6,22 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten / Packung[10]	Anzahl Messungen/ Tag	Verbrauch Teststreifen/ Jahr	Kosten/Jahr
Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	13,90 €[11]	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dapagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	1087,15 € - 1460,49 €
Dapagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1119,43 € - 1557,34 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € - 843,54 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € - 746,69 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €

[10] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.
[11] Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Juni 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 16. Juli 2013
BAnz AT 16.07.2013 B2
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dapagliflozin

Vom 6. Juni 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Juni 2013 (BAnz AT 20.06.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dapagliflozin wie folgt ergänzt:

Dapagliflozin

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Forxiga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Indiziert als

- Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.
- Als Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

   (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

   (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

   a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

   ca. 221 400 Patienten

   b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

   ca. 468 700 Patienten

   c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:

   ca. 35 900 Patienten (nur Berücksichtigung der Patienten mit der Kombination Sulfonylharnstoffe und einem anderen oralen Antidiabetikum)

   d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

   ca. 170 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

   Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. März 2013):

   http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf

   Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit GLP-1-Analoga liegen bislang keine Studien vor.

4. Therapiekosten

   a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

   Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

   Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid			
Glibenclamid[2]	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365

   Kosten:

   Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]

[1] jeweils größte Packung
[2] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg
[3] Rabatt nach § 130 SGB V
[4] Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid		
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € – 82,34 €[5]	14,16 € – 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 – 5,66 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dapagliflozin	713,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid	
Glibenclamid bzw. Glimepirid	12,55 € – 75,31 € bzw. 28,71 € – 151,33 €

b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Metformin[6]	1 000 mg	180	365 – 1 095
zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin			
Glibenclamid[2] Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Metformin[6]	1 000 mg	180	365 – 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]
Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]

[2] Festbetrag
[6] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin		
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € – 82,34 €[5]	14,16 € – 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 – 5,66 €[4]]
Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin	
Dapagliflozin + Metformin	746,08 € – 810,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	44,83 € – 172,16 € bzw. 60,99 € – 248,18 €

c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[7] (außer Metformin und Insulin)				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[7] (außer Metformin und Insulin)			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Glibenclamid[2] Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin			
Glibenclamid[2] Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Metformin[6]	1 000 mg	180	365 – 1 095

[7] Beispielhaft für weitere Antidiabetika sind Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) genannt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[1]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[6] (außer Metformin und Insulin)		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € – 82,34 €[5]	14,16 € – 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 – 5,66 €[4]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin		
Glibenclamid	14,74 €[5]	12,38 € [2,05 €[3]; 0,31 €[4]]
Glimepirid	16,68 € – 82,34 €[5]	14,16 € – 74,63 € [2,05 €[3]; 0,47 – 5,66 €[4]]
Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[7] (außer Metformin und Insulin)	
Dapagliflozin + Glibenclamid	726,35 € – 789,11 €
Dapagliflozin + Glimepirid	742,51 € – 865,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	44,83 € – 172,16 € bzw. 60,99 € – 248,18 €

d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika[8]				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[8] Als Beispiel für ein weiteres Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[7]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten i.E.)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika			
Dapagliflozin	10 mg	98	365
Humaninsulin[9] (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Ggf. Metformin[6]	1 000 mg	180	365 – 1 095
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Metformin[6]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[7]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika		
Dapagliflozin	220,20 €	191,65 € [2,05 €[3]; 26,50 €[4]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 €[5]	81,18 € [2,05 €[3]; 6,22 €[4]]
Ggf. Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 €[5]	81,18 € [2,05 €[3]; 6,22 €[4]]
Ggf. Metformin	18,59 €[5]	15,92 € [2,05 €[3]; 0,62 €[4]]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	89,45 €[5]	81,18 € [2,05 €[3]; 6,22 €[4]]

Stand Lauer: 15. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[10]	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckertest-streifen	13,90 €[11]	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2013

[9] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009")
[10] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.
[11] Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dapagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 087,15 € – 1 460,49 €
Dapagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 119,43 € – 1 557,34 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € – 304,41 €
zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € – 843,54 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € – 746,69 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € – 304,41 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Juni 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Dezember 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Dapagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dapagliflozin
- **Handelsname:** Forxiga®
- **Therapeutischer Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/ AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2013

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Über die angeforderten Angaben hinausgehende Informationen werden nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-12-15-D-045)

- Modul 1 (392.8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-196/2012-11-22_Modul1_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 2 (394.0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-197/2012-11-22_Modul2_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 3A (1.5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-198/2012-11-22_Modul3A_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 3B (1.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-199/2012-11-22_Modul3B_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 3C (1.9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-200/2012-11-22_Modul3C_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 3D (1.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-201/2012-11-22_Modul3D_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 4A (5.4 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-202/2012-12-13_Modul4A_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 4B (12.9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-203/2012-12-13_Modul4B_Dapagliflozin.pdf)
- Modul 4C (3.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-204/2012-12-13_Modul4C_Dapagliflozin.pdf)

- Modul 4D (2.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-205/2012-12-13_Modul4D_Dapagliflozin.pdf)
- Unterlage gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (2.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-206/Dapagliflozin_Unterlage%20gem%C3%A4%C3%9F%205.%20Kapitel%20%C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (436.2 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-51/Informationen%20zur%20zVT_Dapagliflozin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dapagliflozin (Forxiga®)

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

- **Monotherapie**

Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

- **Add-on-Kombinationstherapie**

in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- **Monotherapie**:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

- **Kombinationstherapie**:

Orale Zweifachkombination

1. Dapagliflozin + Metformin
   Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
2. Dapagliflozin + Sulfonylharnstoff
   Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
   (Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption, sofern nach Fachinformation geeignet)

Kombination mit Insulin

1. Kombination nur mit Insulin:
   Metformin + Humaninsulin
   (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
2. Kombination mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika:
   Metformin + Humaninsulin
   (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)

Stand der Information: Dezember 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2013 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (535.9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2013
- Mündliche Anhörung: 23.04.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Dapagliflozin - 2012-12-15-D-045*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155.0 kB, Word) (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dapagliflozin - 2012-12-15-D-045*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 23.04.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.04.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung am 23.04.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dapagliflozin

Stand: 16.04.2013

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**[1]

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**[1] **des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich**[1] **zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astra Zeneca/ Bristol-Myers Squibb	04.04.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer	05.04.2013
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	25.03.2013
Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München	03.04.2013
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.04.2013
Janssen-Cilag GmbH	05.04.2013
Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND), Dr. Gerhard Klausmann	05.04.2013
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	05.04.2013
Novartis Pharma GmbH	05.04.2013
Lilly Deutschland GmbH	05.04.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	05.04.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AstraZeneca GmbH	Hr. Dr. Holler Fr. Dr. Pahor Hr. Dr. Runge Fr. Rohwedder
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Pfeil Hr. Dr. Rist
Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft	Hr. Dr. Walter Hr. PD Dr. Diederich
Deutsche Diabets Gesellschaft	Hr. Prof. Dr. Gallwitz Hr. Prof. Dr. Dr. Joost
Forschergruppe Diabetes e.V. Helmholtz Zentrum	Hr .Dr Schnell
MSD SHARP & DOHME GMBH	Hr. Dr. Michailov Fr. Friedbertshäuser
Berufsverband niedergelassener Diabetologen Deutschlands (BVND)	Hr. Dr. Klausmann
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Schreeb Hr. Dr. Mehlburger
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Handrock Fr. Dr Hiltl
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Beck Hr. Prof. Dr. Brendel
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb GmbH

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Forxiga®)
Stellungnahme von	AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dapagliflozin ist ein selektiver und reversibler SGLT-2-Inhibitor, der erste Vertreter einer neuen Klasse von OAD, der bewirkt, dass vermehrt Glukose über den Harn ausgeschieden wird. Seine Wirkung ist insulinunabhängig und führt über vermehrte Glukoseausscheidung, zu Kalorienentzug und anhaltender Blutzucker- und Gewichtsreduktion. Zusammen mit der zusätzlichen Blutdrucksenkung weist Dapagliflozin ein Wirkprofil auf, welches das kardiovaskuläre Risiko senken sollte. In der Meta-Analyse kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) aller Phase IIb und III Studien, welche verblindet unabhängig adjudiziert wurden, zeigt sich ein positiver Trend für Dapagliflozin. Dies wurde auch in der Fachinformation unter 5.1 wiedergegeben. Eine große Phase III Outcome-Studie wird in Kürze den ersten Patienten rekrutieren (NCT01730534). (1)	
AZ/BMS nehmen u.a. zu folgenden bedeutenden Themenfeldern Stellung, die folgend zusammengefasst und im weiteren Verlauf des Dokuments detailliert ausgeführt werden **1. Zur Kombinationstherapie mit Metformin** 1.1. Glipizid als bewertungsrelevanter Sulfonylharnstoff 1.2. Hypoglykämien – nicht nur eine Frage der Therapiestrategie 1.3. Validität des Endpunktes Gewicht und Patientenpräferenzen 1.4. Bedeutung der Blutdrucksenkung bei Typ-2-Diabetes 1.5. Definition Patientenpopulation bei SU-Nichteignung	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Zur Restriktiven Monotherapie 2.1. Zulassungsstudie geeignet zur Nutzenbewertung **3. Zur Kombinationstherapie mit Insulin** 3.1. Studienplanung – in der Zwickmühle zwischen EMA und IQWiG 3.2. Relevanz des Studiendesigns der Add-on Insulin-Zulassungsstudie für die Nutzenbewertung 3.3. Zusätzliche Auswertung zum Zusatznutzen **4. Zur Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff** 4.1. DeFronzo Studie geeignet zur Nutzenbewertung **Zu 1. Zur Kombinationstherapie mit Metformin** **<u>Zu 1.1. Glipizid als bewertungsrelevanter Sulfonylharnstoff</u>** Zunächst sei an dieser Stelle auf das Bewertungsverfahren 2012-11-15-D-41 (Saxagliptin/Metformin) verwiesen. Auch in diesem Verfahren wurde der Sulfonylharnstoff Glipizid aufgrund einer fehlenden Zulassung in Deutschland in der Dossierbewertung des IQWiG nicht als bewertungsrelevant angesehen. Aus Sicht von AZ/BMS treffen die im Rahmen des Verfahrens 2012-11-15-D-41 vorgebrachten Argumente auch auf das vorliegende Verfahren zu. Wir wiederholen aus diesem Grund die schon bereits vorgebrachten Argumente. Darüber hinaus legen AZ/BMS ein Gutachten bei, das die rechtlichen Aspekte der Sachlage beleuchten soll. Wie in Kapitel 1 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausgeführt, hat der G-BA die Möglichkeit, von dem Erfordernis einer aktuellen Zulassung im Anwendungsgebiet für die zweckmäßige Vergleichstherapie abzuweichen. Ausweislich der Begründung des G-BA zu seinem Beschluss zu Ticagrelor soll das grundsätzliche Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung in § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA sicherstellen, dass der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erbracht worden ist. Das Präparat Glibenese® (Glipizid 5mg Tablette; Pfizer) war seit dem 01.08.1977 in Deutschland im Handel. Mit der Zulassungserteilung am 14.12.1984 im Rahmen der Nachzulassung gem. §105 Arzneimittelgesetz wurde die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Glipizid nachgewiesen. Am 08.10.2007 wurde aus wirtschaftlichen Gründen vom Zulassungsinhaber auf die Zulassung von Glibenese® verzichtet. Glipizid wurde mithin mehr als drei Jahrzehnte in Deutschland eingesetzt. Verträglichkeitsaspekte spielten für das Auslaufen der Zulassung in Deutschland keine Rolle. Dass Glipizid derzeit in Deutschland nicht zugelassen ist, ist daher nicht dem Umstand geschuldet, dass die mit dem Zulassungserfordernis bezweckte Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht mehr gewährleistet ist. Die vom G-BA mit dem grundsätzlichen Zulassungserfordernis bezweckte Gewährleistung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung kann daher für Glipizid als gegeben erachtet werden. <u>Für die Anerkennung der direkten Glipizid-Vergleichsstudien im laufenden Nutzenbewertungsverfahren sprechen folgende Argumente:</u> • Die Belege zur therapeutischen Vergleichbarkeit **in der**	Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Der Wirkstoff Glipizid ist jedoch in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombinationstherapie mit Metformin sind im Rahmen dieses Stellungnahmeverfahrens ergänzt worden: o Die Ergänzung der Literaturrecherche auf die Jahre vor 1991 erbrachte keine weiteren relevanten Studien im Anwendungsgebiet in der Kombinationstherapie mit Metformin o Die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs aus zwei randomisierten klinischen Studien im Anwendungsgebiet in der Kombinationstherapie mit Metformin (D1680C00001 + D1680L00002) über den Brückenkomparator Saxagliptin/Metformin zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glipizid und Glimepirid • Der G-BA hat die therapeutische Vergleichbarkeit über den Festbetragsbeschluss und den in Kraft befindlichen Therapiehinweis zu Sitagliptin bereits bestätigt: o Festbetrag: Für den Nachweis ist aus unserer Sicht nicht die Festbetragsliste vom 15.01.2013 ausschlaggebend, sondern die Geltung des Beschlusses zu den ‚Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp' vom 15.11.2005, mit dem Glimepirid in die Gruppe u.a. mit Glipizid aufgenommen wurde. o Therapiehinweis: Ausweislich der Tragenden Gründe zum Therapiehinweis zu Sitagliptin kam der G-BA auch nach Auslaufen der Zulassung 2007 noch im Sommer 2008 zu dem Ergebnis: „Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist…" AZ/BMS ersuchen den G-BA, die vorgelegte Studie D1690C00004 im Sinne der AM-NutzenV für die Bewertung zu berücksichtigen. **<u>Zu 1.2. Hypoglykämien – nicht nur eine Frage der</u>**	Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid wurden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Wie bereits ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Der G-BA berücksichtigt daher zur Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie D1690C00004.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiestrategie: Gemäß den tragenden Gründen für den G-BA-Beschluss zu Linagliptin, ist die Titrierung des dort verwendeten Sulfonylharnstoffs gemäß der Zulassung erfolgt, was zu einer Berücksichtigung der Studie im Bewertungsverfahren führte. Gleiches gilt im vorliegenden Fall für die Aufdosierung des Sulfonylharnstoffs für die Vergleichsstudien mit Dapagliflozin. In Ergänzung wird in ausführlichen Analysen im Rahmen dieser Stellungnahme (vgl. Kapitel 2 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten) anhand der verfügbaren RCT gezeigt, dass der mögliche Einfluss einer initial stärkeren Blutzuckersenkung durch die Sulfonylharnstoffe keine Erklärung für alle beobachteten Hypoglykämien liefern kann. Da in der Dapagliflozin-Studie die SU-Dosierung laut Fachinformation erfolgte, ist von substanzspezifischen Effekten der Sulfonylharnstoffe auszugehen, die in der Literatur bereits hinlänglich beschrieben wurden (siehe Kapitel 1.2 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). Selbst unter Annahme eines potenziellen Blutzuckereffekts können bei sehr konservativer Betrachtung weniger als 40% der Hypoglykämien durch diesen Effekt erklärt werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass mehr als 60% der vermiedenen, symptomatischen Hypoglykämien einen Zusatznutzen für die Kombination Dapagliflozin+Metformin darstellen, der bei der Bewertung zu berücksichtigen ist. In der Gesamtschau kann aus der vorgelegten randomisierten, aktiv kontrollierten Studie ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht werden. **Zu 1.3. Validität des Endpunktes Gewicht und Patientenpräferenzen** Die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ist ein Patienten-	Ein geringer Schaden von Dapagliflozin in Bezug auf vermiedene symptomatische Hypoglykämien sind durch geeignete RCTs gegenüber der Vergleichssubstanz unter Beraücksichtigung der jeweiligen Zulassungen nachzuweisen. Die für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin vorgelegten Studien waren aufgrund Ihrens Studiendesigns nicht geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte: • Gängige Leitlinen (z.B. die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes) definieren die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als wichtiges Therapieziel • Die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zeigen, dass Patienten klare Präferenzen für eine Therapie ohne Gewichtserhöhung haben (= direkte Patientenrelevanz) • Eine Gewichtsreduktion von mehr als 3% des Körpergewichts wird als patientenrelevant angesehen • Das IQWiG hat selbst im Rahmen der Bewertung des Wirkstoffs Exenatide sowie der Glitazone eine Gewichtszunahme als Patienten-relevanten Endpunkt beschrieben • In der wissenschaftlichen Literatur ein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität beschrieben <u>In der Gesamtschau lässt sich folgern, dass die Vermeidung einer therapiebedingten Gewichtszunahme ein wichtiger Patienten-relevanter Parameter bei der Bewertung von Antidiabetika ist, der auch in der vorliegenden Bewertung Berücksichtigung finden sollte.</u> **<u>Zu 1.4. Bedeutung der Blutdrucksenkung bei Typ-2-Diabetes</u>** Hypertonie gilt als einer der stärksten prognostischen Faktoren für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetes, sodass eine Senkung des Blutdrucks das kardiovaskuläre Risiko senkt. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse. Somit ist Blutdrucksenkung ein valider Surrogatparameter für die krankheitsbedingte Morbidität	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Le-bens-qualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeuti-sche Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen). **<u>Zu 1.5. Definition der Patientenpopulation bei Sulfonylharnstoff-Nichteignung</u>** Für den Einsatz von Dapagliflozin in der restriktiven Monotherapie oder in Kombination mit Metformin lässt sich eine Patientengruppe, bei der Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, eindeutig definieren. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich um Patienten mit einem Typ-2-Diabetes, die sich für eine Behandlung mit Metformin nicht eignen (restriktive Monotherapie) oder Metformin schon erhalten, aber auch gleichzeitig eine hohe Vulnerabilität für Hypogyklämien aufweisen (unregelmäßige Nahrungsaufnahme, häufige Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen, unregelmäßige körperliche Belastung). Hierzu gehören auch Patienten, bei denen aus sozialmedizinischen Gründen Hypoglykämien absolut vermieden werden müssen, da eine Selbst- bzw. Fremdgefährdung nicht ausgeschlossen werden kann (Pilot, Dienst an der Waffe, Feuerwehrmann, Ärzte, Alten-, Kranken- und Kinderkrankenpfleger, LKW-Fahrer, Busfahrer, Schwermaschinenbediener, Dachdecker, Schornsteinfeger, Schichtarbeit). Darüber hinaus sind diese Patienten charakterisiert durch die Tatsache, dass eine Gewichtszunahme (wie unter Sulfonylharnstoffen und Insulintherapie regelhaft zu beobachten) aufgrund von Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, bewegungsapparatbezogene Erkrankungen) weitergehende negative Auswirkungen haben würde, zusätzlich zur erwarteten Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage durch die Gewichtszunahme. Für diese Patienten ist der Einsatz von Sulfonylharnstoff medizinisch nicht sinnvoll, aber auch der Einsatz von Insulin (noch) nicht angezeigt. Die Tatsache, dass man die beschriebene Population in Bezug auf die Größe nicht exakt beschreiben kann, reicht nicht aus, die Existenz dieser Gruppe zu negieren. Eine	Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Effekten wie eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämien, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Annäherung an die Größe dieser Zielpopulation lässt sich aus den Verschreibungszahlen ableiten. Diese Daten zeigen z.B. in der Monotherapie, dass ca. 40% Patienten mit einem Typ 2 Diabetes, die kein Metformin erhalten, auch nicht mit Sulfonylharnstoff behandelt werden. Viele diese Patienten erhalten aktuell häufig einen DPP4-Inhibitor als Monotherapie. Hierunter sind keine Hypoglykämien zu befürchten und DPP4-Inhibitoren sind gewichtsneutral. Deshalb sind somit für diese Patientengruppe DPP4-Inhibitoren eine sinnvolle Vergleichstherapie für Dapagliflozin. Dapagliflozin hat hier eine ähnliche HbA1c-Wirksamkeit wie DPP4-Inhibitoren gezeigt. Im Gegensatz zu DPP4-Inhibitoren ist unter Dapagliflozin jedoch der Zusatznutzen einer Gewichtsreduktion, sowie ein positiver Effekt auf die Senkung überwiegend des systolischen Blutdrucks durch Studien belegt. Dieses Prinzip für die alternative Therapie lässt sich auch für weitere Anwendungsgebiete, in dem DPP4-Inhibitoren indiziert sind, übertragen. **Zu 2. Restriktive Monotherapie** **<u>Zu 2.1 Zulassungsstudie geeignet zur Nutzenbewertung</u>** Dapagliflozin ist als eingeschränkte Erstlinientherapie zugelassen bei Patienten, für die eine Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. Die Einschränkung der Monotherapie-Indikation auf Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, erfolgte gemäß den Anforderungen der kürzlich vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) verabschiedeten Diabetes Guideline und wurde von der EMA auf Basis der im Nutzendossier vorgelegten Studiendaten erteilt.	Die Anwendungsvoraussetzung von Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein. Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien lassen darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufwies. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Laut § 92 Abs. 2 SGB V dürfen Verordnungseinschränkungen der -ausschlüsse eines Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit durch den G-BA den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen. Im Sinne dieser Regelung ist auch im vorliegenden Bewertungsverfahren die vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Für die EMA war es offensichtlich ausreichend, die o.a. Zulassung auf Basis der im Zulassungsverfahren eingereichten Studien (insbesondere die hier relevante Studie in der Monotherapie) zu erteilen. Dabei bewertete die EMA die vorgelegten Studien als ausreichend, da aus Sicht der EMA die Wirksamkeit von Dapagliflozin unabhängig ist von einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin. Auch aus der Literatur kann kein Hinweis abgeleitet werden, dass Patienten, die mit Metformin nur unzureichend eingestellt sind, bei Dapagliflozin eine unterschiedliche Wirksamkeit oder Verträglichkeit aufweisen sollten. Für die EMA lieferte die vorgelegte Studie ausreichende Evidenz, um die Zulassung in der restriktiven Monotherapie auszusprechen. Diese Daten sollten also auch für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angewendet werden dürfen.	Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten die ohne Vorbehandlung Dapagliflozin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen könnten unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit aufweist, nicht ohne weiteres gegeben. Dieser Nachweis der der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt. Zudem ist nicht hinreichend nachvollziehbar, dass eine Metformin – Unverträglichkeit damit berücksichtigt sei, dass in den Studien Patienten ausgeschlossen wurden, die eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 aufweisen. Diese Patienten kämen auch für eine Therapie mit Dapagliflozin nicht in Betracht. Zur Abgrenzung einer Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Dapagliflozin, jedoch nicht mit Metformin infrage kommt, hätten weitere Kontraindikationen von Metformin (z. B. Leberinsuffizienz, respiratorische und kardiale Insuffizienz) berücksichtigt werden müssen. Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Da die Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurden, erachtet der G BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu 3. Kombinationstherapie mit Insulin **<u>Zu 3.1. Studienplanung – in der Zwickmühle zwischen EMA und IQWiG</u>** Laut §5 der AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln die Zulassungsstudien zu berücksichtigen. Das Design der vorgelegten Studie in der Indikation Kombinationstherapie mit Insulin wurde anhand der geltenden EMA-Guidelines entworfen, vor Durchführung mit der EMA abgestimmt und genehmigt. Die vorgelegten Ergebnisse haben zu einer Zulassung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Insulin geführt. Zu Beginn der Studie waren weder die gesetzlichen Rahmenbedingungen noch die Anforderungen für eine frühe Nutzenbewertung ersichtlich. Die Durchführung einer zusätzlichen Studie mit marginal verändertem Design zum Zwecke der frühen Nutzenbewertung erscheint vor dem Hintergrund der Rechtsverordnung unverhältnismäßig – insbesondere da sich die Ergebnisse aus Sicht von AZ/BMS für die Bewertung eignen. **<u>Zu 3.2. Relevanz des Studiendesigns der Add-on Insulin-Zulassungsstudie für die Nutzenbewertung</u>** In der Studie D1690C00006 waren Anpassungen der Insulintherapie während der ersten 24 Studienwochen nicht verboten, sondern die Daten der Patienten mit einer Insulindosiserhöhung wurden für die primäre Auswertung der Studie nicht berücksichtigt. Da die Patienten aber weiterbeobachtet wurden, war es uns möglich, auch die Patientenergebnisse der Patienten mit einer Insulindosiserhöhung zu berücksichtigen. Das Studiendesign berücksichtigte sowohl die Erfordernisse der Patienten als auch die Generierung belastbarer Evidenz gemäß den EMA-	in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studienhälfte ab Woche 25 eine Änderung des Therapieschemas bei Hypoglykämien und gleichzeitig sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten ermöglicht. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorgaben. So war in der Studie D1690C00006 während der gesamten Studiendauer eine Insulindosisanpassung möglich. Das Studienprotokoll griff lediglich bei sehr hohen Werten ein, um sicherzustellen, dass keiner der Patienten inadäquat behandelt wurde. Die präsentierten Daten aus der Studienpopulation der Studie D1690C00006 überschätzten weder die Wirksamkeit noch die Verträglichkeit von Dapagliflozin, weil der häufigste Grund für einen Ausschluss aus der Zielpopulation eine erniedrigte Nierenfunktion ist, bei der Dapagliflozin eine erniedrigte Wirksamkeit zu haben scheint, sodass diese Daten ohne weiteres berücksichtigt werden können. Zusätzlich dazu wurden die Daten für die extrahierte Zielpopulation dargestellt. Aus allen diesen Daten ergibt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Absenkung der HbA1c-Werte, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen und unter Einsparung von Insulindosis. Zusätzlich dazu bewirkt Dapagliflozin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion sowie eine Blutdruckreduktion. Die Ergebnisse der Studie D1690C00006 sind aus Sicht von AZ/BMS für die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin geeignet und sollten in die Entscheidungsfindung für einen Zusatznutzen in der Indikation *Add-on* Insulin herangezogen werden. **<u>Zu 3.3. Zusätzliche Auswertung zum Zusatznutzen</u>** In Ergänzung zu den Aussagen welche aufgrund der Gesamtpopulation getroffen werden können, werden im Folgenden die Ergebnisse zweier weiterer Subgruppenauswertungen der Studie D1690C00006 dargestellt – die Ergebnisse für Patienten, welche sich nicht für eine Therapie mit Metformin eignen und eine Insulinmonotherapie erhalten sowie für Patienten welche eine Kombination Insulin und Metformin erhalten ha-	zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Der pharmazeutische Unternehmer bildet aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchsarmen, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ben. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich der Zusatznutzen ableiten, da gezeigt wurde, dass: • unter Dapagliflozin+Insulin versus Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin das HbA1c statistisch signifikant und klinisch relevant gesenkt werden kann ohne die Hypoglykämierate zu erhöhen. • unter Dapagliflozin+Insulin versus Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin das Gewicht effizienter reduziert wird als unter der Vergleichstherapie. Nach 2 Jahren wurde unter Dapagliflozin bei signifikant mehr Patienten eine Gewichtreduktion ≥5% nachgewiesen als bei Patienten unter einer Insulinmonotherapie. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor = Hinweis für geringen Zusatznutzen. • im Vergleich zu Insulinmonotherapie der systolische und der diastolische Blutdruck unter Dapagliflozin stärker gesenkt wird als durch die Vergleichstherapie. Dies stellt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome dar = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. • Patienten unter Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin täglich deutlich mehr Insulin zur Blutzuckereinstellung benötigen als unter Dapagliflozin+Insulin. Die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome vor = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. **Zu 4. Zur Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff** **<u>Zu 4.1. DeFronzo Studie geeignet zur Nutzenbewertung</u>**	Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sulfonylharnstoffe verstärken die Progression des natürlichen Verlaufes der Typ 2-Diabeteserkrankung. Diese ist durch eine fortschreitende Betazelldysfunktion charakterisiert. Dies führt, wie in der ADOPT-Studie gezeigt, unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie im Vergleich zu Metformin zu einem schnelleren Therapieversagen, d.h. früherem Verlust der Blutzuckerkontrolle und einem Vorschreiten der Erkrankung. Hierfür sind zugrunde liegende zelluläre Mechanismen schon seit langem bekannt. Eine Sulfonylharnstofftherapie führt über eine Blockade des ATP-abhängigen Kaliumkanals der Betazelle (konstitutive Aktivierung), zu einer glukoseunabhängigen Stimulation der Insulinsekretion und damit langfristigen Verarmung der Insulingranula der Betazelle mit konsekutivem Sekretionsverlust. Insofern ist klinisch davon auszugehen, dass die Behandlung eines Typ 2 Diabetikers mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu anderen antidiabetischen Therapieprinzipien zu einem schnelleren Voranschreiten der Betazelldysfunktion und damit zum Verlust der endogenen Insulinsekretion führt. Ein Versagen der Betazelle ist nicht unbedingt abhängig von der Dosis des Sulfonylharnstoffs oder von der Art des Sulfonylharnstoffs (von den unterschiedlichen Substanzen). Wenn ein Versagen erfolgt ist, d.h. ein Patient ist unter einer Sulfonylharnstoffmonotherapie nicht mehr ausreichend kontrolliert, ist eine Addition eines Wirkstoffs sinnvoll. Besonders wenn die Dosis des Sulfonylharnstoffs unverändert bleibt und das Wirkprinzip der neuen zu addierenden Substanz unabhängig ist von der Betazellfunktion, ist eine Vergleichbarkeit zwischen zusätzlich zum Sulfonylharnstoff angewendeten Arzneimitteln gegeben. Da dies sowohl für das Wirkprinzip von Dapagliflozin wie auch von Metformin zutrifft und in der Studie D1690C00005 wie auch in der DeFronzo Studie die Dosis des Sulfonylharnstoffs unverändert bleibt, eignet sich der indirekte Vergleich dieser beiden Studien aus Sicht von AZ/BMS für die frühe	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffe durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin mit Sulfonylharnstoffen [Glibenclamid oder Glimepirid] vorliegen. Als Brückenkomparator ist die Therapie mit Sulfonylharnstoffen + Placebo gewählt worden. Auf der Dapagliflozin-Seite wurde die Studie D1690C00005 (Vergleich Glimepirid + Dapagliflozin vs. Glimepirid + Placebo) eingeschlossen. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) sind zur Beantwortung der zu Grunde liegenden Fragestellung jedoch nicht geeignet. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid /Tag überschreitet. Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Von einer Übertragbarkeit der in der Studie beobachteten Effekte auf die zulassungskonforme Behandlungssituation kann nicht ohne weiteres ausgegangen werden. Die Studiendauer der Goldstein 2003 erfüllte nicht das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Eine Studiendauer von 18 Wochen ist zu kurz, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung von Dapagliflozin. Folglich sollte diese Evidenz in die Entscheidungsfindung für einen Zusatznutzen in der Indikation *Add-on* Sulfonylharnstoff herangezogen werden.	Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1.1 Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie und Eignung der Studie D1690C00004 für die Bewertung des Zusatznutzens Glipizid ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Bewertungsverfahren geeignet, da • auf das Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung im vorliegenden Fall durch Einhaltung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung verzichtet werden kann, • die vorgelegte Studie D169C00004 laut Rechtsverordnung des BMG im Sinne der besten verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen ist, • auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA die vorgelegte Studie D1690C00004 im Bewertungsverfahren gewürdigt hat, • der Wirkstoff Glipizid in vielen anderen Ländern zugelassen ist und in der Arzneimittelversorgung international eine große Rolle spielt, • ein neu vorgelegter indirekter Vergleich zwischen Glipizid und Glimepirid in der Indikation Kombinationstherapie mit Metformin keine relevanten Unterschiede zeigt, • eine Vergleichbarkeit mit dem Wirkstoff Glimepirid insbesondere durch einen Festbetragsbeschluss des G-BA von der Selbstverwaltung festgestellt wurden ist.	Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1690C00004) wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Zwar wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid bestimmt, die vom G-BA für als äquivalent eingestuft werden, da für den Sulfonylharnstoff Glipizid zurzeit in Deutschland keine Zulassung besteht anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe in der Versorgung nur eine untergeordnete Rolle spielen, jedoch war der Wirkstoff Glipizid bis 2007 auch in Deutschland zugelassen. Die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.18 **Z.31** **(Angaben Komboglyze® Dossier)**	**IQWiG Argumentation: (zitiert aus der Nutzenbewertung zu Komboglyze®)** *Aktiv kontrollierte Studien sollen vorrangig zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden. Voraussetzung ist gemäß Verfahrensordnung jedoch, dass diese im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (§ 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO). Glipizid ist in Deutschland seit 2007 nicht mehr zugelassen und ist somit als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet.* **Position von AZ/BMS:** **a) Zur Erfordernis einer arzneimittelrechtlichen Zulassung** Dieses Vorgehen ist unzulässig, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den Anwendungsgebieten der Kodierung A-C für die Sulfonylharnstoffe jeweils die gesamte Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe ohne Ausschluss des Wirkstoffes Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist und der Nachweis eines Zusatznutzens nicht aufgrund der Verwendung von Glipizid in der Zulassungsstudie (Kodierung B) bzw. in den Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Kodierung A und C) versagt werden darf. Wie der G-BA in der Vergangenheit selbst festgestellt hat, eröffnet § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA durch die Formulierung „grundsätzlich“ die Möglichkeit, dass von dem Erfordernis der	Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann[22]. Die vorgelegten vergleichenden Studien mit dem Wirkstoff Glipizid wurden für die vorliegende Nutzenbewertung bewertet. Siehe Ausführungen unter 1.1 Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid wurden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

[22] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassung des Arzneimittels für das Anwendungsgebiet, für das die zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist, abgewichen werden kann [Vgl. zum Ganzen die Zusammenfassende Dokumentation zum Bewertungsbeschluss zu Ticagrelor: Stand: 19. Juni 2012, S. 61ff.]. (2) Auf das Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung eines Arzneimittels für das Anwendungsgebiet im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann daher nach den Feststellungen des G-BA im Ausnahmefall verzichtet werden. Ein solcher Ausnahmefall liegt hier vor. Nach eigenem Bekunden des G-BA trägt das Erfordernis der Zulassung in § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA dem Umstand Rechnung, dass der krankenversicherungsrechtliche Anspruch des Versicherten auf die Versorgung mit Arzneimitteln voraussetzt, dass das Arzneimittel zweckmäßig ist und seine Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Da dies dieselben Kriterien sind, die das Arzneimittelrecht für die Zulassung des Arzneimittels vorschreibt, indem es deren Erteilung vom Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Medikaments abhängig macht (§ 21 Abs 2 AMG), kann daher bei Vorliegen der arzneimittelrechtlichen Zulassung davon ausgegangen werden, dass damit zugleich die Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung im Sinne des Krankenversicherungsrechts erfüllt sind. Ausweislich der Begründung des G-BA zu seinem Beschluss zu Ticagrelor soll das grundsätzliche Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung in § 6 Abs.3 Nr.1 5. Kap VerfO-G-BA daher	Wie bereits ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Der G-BA berücksichtigt daher zur Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie D1690C00004.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sicherstellen, dass der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erbracht worden ist. (2) Im Lichte dieser Betrachtung kann von dem grundsätzlichen Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung vorliegend ausnahmsweise abgewichen werden, da die vom G-BA mit dem grundsätzlichen Zulassungserfordernis verfolgte Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Glipizid gewährleistet ist, auch ohne eine aktuelle Zulassung in Deutschland. Das Präparat Glibenese® (Glipizid 5mg Tablette; Pfizer) war seit dem 01.08.1977 in Deutschland im Handel. Mit der Zulassungserteilung am 14.12.1984 im Rahmen der Nachzulassung gem. §105 Arzneimittelgesetz wurde die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Glipizid nachgewiesen. Am 08.10.2007 wurde aus wirtschaftlichen Gründen vom Zulassungsinhaber auf die Zulassung von Glibenese® verzichtet; es bestand die theoretische Abverkaufsfrist bis zum 30.06.2010. Glipizid wurde mithin mehr als drei Jahrzehnte in Deutschland eingesetzt. Verträglichkeitsaspekte spielten für den Verzicht auf die Zulassung in Deutschland indessen keine Rolle. Dass Glipizid derzeit in Deutschland nicht zugelassen ist, ist daher nicht dem Umstand geschuldet, dass die mit dem Zulassungserfordernis bezweckte Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht mehr gewährleistet wird. Die vom G-BA mit dem grundsätzlichen Zulassungserfordernis bezweckte Gewährleistung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung kann daher für Glipizid nicht ernsthaft in	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Frage gestellt werden. **b) Grundlagen der Rechtsverordnung zur Nutzenbewertung** Die Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verstößt durch Ausgliederung von Glipizid aus der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe auch gegen § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV, der die Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller festlegt. Danach sind für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Dies hat der Verordnungsgeber auch in der amtlichen Begründung zu dieser Regelung noch einmal bekräftigt und darin festgestellt: „Für die erste Bewertung nach der Markteinführung wird regelmäßig nur gefordert, die Zulassungsstudie als Nachweis einzureichen.“ (3) Damit setzt das BMG die Vorgaben des Gesetzgebers um, der seinerseits bereits im Gesetzgebungsentwurf klargestellt hat, dass für die Bewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. (4) Dies ist auch sachgerecht und trägt dem Umstand Rechnung, dass schon aufgrund des frühen Zeitpunktes zu dem die Nachweise bei der Frühen Nutzenbewertung einzureichen sind, kaum mehr als die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudie vorhanden sind. Dementsprechend ist es gewissermaßen eine „Systemschuld“ der Frühen Nutzenbewertung eine Ergebnissicherheit auf dem Niveau der Zulassungsstudie zu akzeptieren. Dies hat der Gesetzgeber	Siehe Ausführungen unter 1.1

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch die Wahl des Zeitpunktes, zu dem pharmazeutische Unternehmen ein Dossier einzureichen haben, vorgezeichnet [(vgl. zum Ganzen das Rechtsgutachten „Zur Relevanz der Zulassungsstudien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung“, Dierks + Bohle Rechtsanwälte, 28.03.2013).]. (5) **c) Die Zulassungsbehörde EMA hat schon bei der Beratung das Studiendesign sowie bei der Erteilung der Zulassung von Forxiga® die Ergebnisse der Studie D1690C00004 akzeptiert** Bei den vom IQWiG nicht berücksichtigten Studien handelt es sich sämtlich um die Zulassungsstudien. Bei der Zulassungsstudie D1690C00004 (Metformin+Dapagliflozin vs. Metformin+Glipizid) in der Kodierung B wurde der Vergleich mit Glipizid bei der Studienplanung mit der European Medicines Agency (EMA) abgestimmt, und die Studie auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bewilligt. (6) Zum Studienstart im September 2007 (EUDRACT Nummer 23. September 2007), lag auch in Deutschland noch eine gültige Zulassung von Glipizid vor. Gleiches dürfte für die in den indirekten Vergleichen auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien in der Kodierung A und C gelten. Es verstößt daher gegen die in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sowie der Gesetzesbegründung festgelegten Vorgaben für den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller, wenn die Zulassungsstudie als vom Gesetz- und Verordnungsgeber ausreichend erachteter Nachweis für einen Zusatznutzen	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter formaler Berufung auf das grundsätzliche Zulassungserfordernis nicht anerkannt wird, obwohl die mit dem Zulassungserfordernis bezweckte Gewährleistung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung für Glipizid selbst vom G-BA bisher nicht bezweifelt und auch im Übrigen nicht ernsthaft in Frage gestellt werden kann. **d) Zulassungsstatus von Glipizid und Bedeutung für die Versorgung in anderen Ländern** Der Wirkstoff Glipizid besitzt eine Zulassung im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes. Diese ist zwar in Deutschland bereits erloschen ist aber derzeit ein weltweit in der Therapie des Diabetes mellitus eingesetzter Sulfonylharnstoff, der in den USA, und in Europa in Frankreich, England, Belgien, Portugal und Spanien noch immer zugelassen ist und angewendet wird. Die EMA hat in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht zu Forxiga® eine fehlende Zulassung von Glipizid in Deutschland nicht negativ erwähnt. (7) Neben der formal existenten Zulassung in anderen Ländern spielt Glipizid dort darüber hinaus auch eine wesentliche Rolle in der Versorgung: Glipizid hat weltweit im Durchschnitt einen Marktanteil von etwa 9% unter den Sulfonylharnstoffen. (8) In den USA spielt der Wirkstoff Glipizid eine besondere Rolle: Dort hatte Glipizid in den Jahren 2011 und 2012 einen stabilen Marktanteil von ca. 47%. In europäischen Märkten liegt der Marktanteil bei ca. 5,2% in Dä-	Siehe Ausführungen unter 1.1 Siehe Ausführungen unter 1.1

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nemark, 0,3% in Frankreich, 0,5% in Italien, 4,9% in Spanien, 37,2% in Schweden und 3,2% im Vereinigten Königreich. **e) Verfügbare Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur therapeutischen Vergleichbarkeit von Glipizid mit anderen Sulfonylharnstoffen** **IQWiG-Argumentation: (zitiert aus der Nutzenbewertung zu Komboglyze®)** *Die Eignung der Glipizidstudie ergibt sich auch nicht durch den Hinweis des pU auf die bestehende Festbetragsgruppe zu Sulfonylharnstoffen. In der derzeitigen Fassung der Festbetragsliste (Stand 15.1.2013) ist Glipizid gar nicht gelistet.*	Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann . Die vorgelegten vergleichenden Studien mit dem Wirkstoff Glipizid wurden für die vorliegende Nutzenbewertung bewertet.
S.18 **Z.26** **(Angaben Komboglyze® Dossier)**	**Position von AZ/BMS:** Wie im Nutzendossier dargelegt, wurde der Wirkstoff Glimepirid mit Beschluss des G-BA vom 15.11.2005 in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, zusammen mit dem Wirkstoff Glipizid sowie weiteren Wirkstoffen der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe eingruppiert. Das Institut bezieht sich bei seinem Hinweis auf die zum Zeitpunkt 15.1.2013 gültige Liste der Festbetragsarzneimittel in Deutschland. Diese Liste enthält die Festbeträge nach § 35a SGB V aller in Deutschland auf	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel – es ist daher sachlogisch, dass auf dieser Liste kein Glipizid-haltiges Fertigarzneimittel gelistet sein kann, da der Wirkstoff in Deutschland keine Zulassung mehr besitzt. Relevant ist hier allein die Tatsache, dass die Bildung der Festbetragsgruppe unter Berücksichtigung von Glipizid erfolgt ist – dieser Beschluss ist aktuell in Kraft und in der Veröffentlichung der Liste der Festbetragsgruppen durch den GKV-Spitzenverband z.B. vom 01.01.2013 enthalten. (9) Damit hat der G-BA Ende 2005 selbst festgestellt, dass Glipizid und Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind. Der G-BA erläutert in seiner Presseinformation vom 16.11.2005 zu diesem Beschluss weitergehend, dass damit patentgeschützte Arzneimittel eingeschlossen worden seien, die keine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, mit sich brächten. (10) Ausweislich der Tragenden Gründe zum Therapiehinweis zu Sitagliptin kam der G-BA auch nach Auslaufen der Zulassung 2007 noch im Sommer 2008 zu dem Ergebnis: „Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist…“. (11) Trotz dieser vom G-BA anerkannten Vergleichbarkeit von Glipizid mit dem in Deutschland verfügbaren und vom G-BA in die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Kodierung A-C jeweils eingeschlossenen Sulfonylharnstoff Glibenclamid, schließt die Dossierbewertung Glipizid nunmehr unter Leugnung dieser therapeutischen	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.16 **Z.14** **(Angaben Komboglyze® Dossier)**	Vergleichbarkeit aus der Benennung der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie aus, ohne dies auf neue Erkenntnisse zu stützen. Die Aussonderung von Glipizid widerspricht daher nicht nur der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA in der Vergangenheit, sondern ist auch von der mit dem grundsätzlichen Zulassungserfordernis bezweckten Sicherung der Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung nicht gefordert, da diese ausnahmsweise auch ohne eine aktuelle Zulassung in Deutschland gewährleistet ist. (5) **f) Evidenzlage von Glipizid im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid** **IQWiG Argumentation: (zitiert aus der Nutzenbewertung zu Komboglyze®)** *Die Studiengrundlage, die der pU zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid und Glimepirid heranzieht, ist unvollständig*. **Position von AZ/BMS:** Die Rationale für die Begrenzung der Literaturrecherche auf die Jahre 1991 bis 2011 war die Überlegung, dass ältere Studien auf-	Siehe Ausführungen unter 1.1

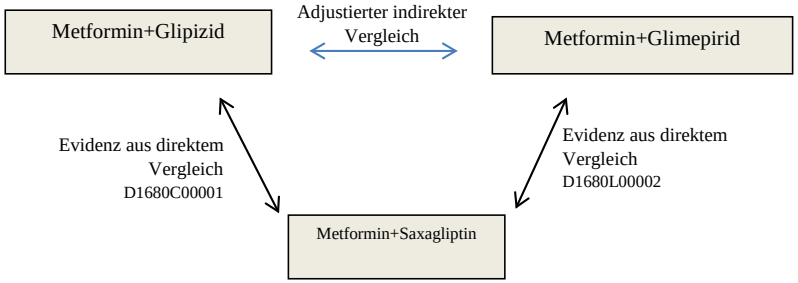
Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	grund der damals fehlenden Standards für die Studiendurchführung und den Studienbericht nur eingeschränkt verwendbar sind. Die Leitlinien für Gute Klinische Praxis der Entwicklung von Arzneimitteln (GCP) wurden erst Anfang der 1990er Jahre entwickelt und allmählich umgesetzt. Im Jahr 1991 wurde in der Europäischen Union das Prinzip der guten klinischen Praxis durch die EG-Richtlinie 91/507/EWG vorgeschrieben. (12) Aufgrund der Anmerkungen durch das IQWiG hat AZ/BMS die systematische Literaturrecherche aktualisiert und erneut durchgeführt. Auch nach Aktualisierung der Recherche konnten keine relevanten Studien zu Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid und Glimepirid im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Metformin identifiziert werden. (13) Weitere Evidenz zu dieser Thematik können AZ/BMS jedoch mittels eines indirekten Vergleiches auf Basis der Studien D1680C00001 und D1680L00002 darlegen (siehe folgender Abschnitt). (14,15) Wir verweisen zusätzlich auf die Darstellung der vergleichenden Evidenz zu den Sulfonylharnstoffen Glimepirid, Glibenclamid und Glipizid aus Modul 3B zu Forxiga® auf S. 12ff. **IQWiG Argumentation**: **(zitiert aus der Nutzenbewertung zu Komboglyze®)**	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.16 **Z.35** **(Angaben Kombo-glyze® Dossier)**	*Die Ergebnisse der Literaturrecherche zur Vergleichbarkeit der Sulfonylharnstoffe sind nicht ohne Weiteres für Patienten in dem für die Bewertung relevanten, fortgeschrittenen Stadium interpretierbar. Dazu müsste zunächst die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die zulassungskonforme Patientenpopulation nachgewiesen werden.* **Position von AZ/BMS:** Neben der bereits beschriebenen Argumentation wird im Folgenden mittels einer systematischen Literaturrecherche und einem darauf basierenden indirekten Vergleich gezeigt, dass die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar sind und eine Verwendung der Studie im laufenden Bewertungsverfahren gerechtfertigt ist. Ziel der folgenden Ausarbeitung (16) war es, die zur Verfügung stehende Evidenz zu Glipizid aus der Studie D1680C00001 indirekt mit den Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid zu vergleichen. Eine systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche sollte zunächst Studien im Anwendungsgebiet identifizieren, die einen Vergleich über den Brückenkomparator Metfomin+Saxagliptin im Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie mit Metformin ermöglichen. Die bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche ergab über die zwei bekannten von AZ/ BMS durchgeführten Stu-	Siehe Ausführungen unter 1.1

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dien [D1680C00001 und D1680L00002] keine weiteren relevanten RCTs. (14,15,17) Für den Vergleich von Metformin+Glipizid versus Metformin+Glimepirid wurde auf Basis dieser Studien ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+Saxagliptin durchgeführt (siehe folgende Abbildung). (16) **Abbildung 1: Netzwerk für den indirekten Vergleich zwischen Glipizid und Glimepirid**  Es wurden die in dem Nutzendossier präspezifizierten Endpunkte für den indirekten Vergleich herangezogen: • Ausmaß der Blutzuckerkontrolle • Hypoglykämien (patientenberichtet und bestätigt) • Gewichtsveränderung • Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschten Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beide Studien waren internationale, multizentrische, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte randomisierte Studien, die innerhalb der letzten 6 Jahre durchgeführt wurden. Daher orientierten sich beide Studien im Therapieschema an den gleichen Leitlinien zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Beide Studien verglichen Metformin+Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glipizid bzw. Glimepirid). Die beiden Sulfonylharnstoffe wurden in beiden Studien jeweils gemäß Fachinformation titriert. Abgesehen vom Einschlusskriterium „Alter“, stimmten die Ein- und Ausschlusskriterien in beiden Studien überein. Da in der Studie D1680L00002 nur Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen wurden, wurden in dieser Analyse nur die Patienten ≥65 Jahre der Studie D1680C00001 berücksichtigt. Somit konnte der indirekte Vergleich mit einer vergleichbaren Patientenpopulation durchgeführt werden. Die betrachteten Endpunkte sind in beiden Studien in ihren Operationalisierungen valide und vergleichbar, daher haben die Resultate des indirekten Vergleiches eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt. **Tabelle 1: Ergebnisse des indirekten Vergleichs (I)**	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt	Studie	Arzneimittel N / Mittelwert / SE			Brückenkomparator N / Mittelwert / SE			MWD / RD (SE) [95%-KI]	Indirekte Vergleich Met+Glipizid versus Met+Glimepirid
	D1680C00001	**Metformin+Glipizid**			**Metformin+Saxagliptin**				
HbA1c	52 Wochen	112	-0,84	0,077	105	-0,64	0,079	-0,20 (0,110) [-0,41;0,02]	MWD [95%-KI] **0,00% [-0,24;0,24]**
	D1680L00002	**Metformin+Glimepirid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	345	-0,64	0,036	353	-0,44	0,036	-0,20 (0,051) [-0,30;0,10]	
Patienten-berichtete Hypoglykämien	**D1680C00001**	**Metformin+Glipizid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	113	45	(39,8)	106	2	(1,9)	0,38 (0,0479) [0,29;0,47]	RD [95%-KI] **0,09 [-0,02;0,20]**
	D1680L00002	**Metformin+Glimepirid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	359	125	(34,8)	359	21	(5,8)	0,29 (0,0280) [0,23;0,34]	
Bestätigte Hypoglykämien	**D1680C00001**	**Metformin+Glipizid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	113	15	(13,3)	106	0	(0,0)	0,13 (0,0328) [0,07;0,20]	RD [95%-KI] **0,00 [-0,08;0,07]**
	D1680L00002	**Metformin+Glimepirid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	359	51	(14,2)	359	3	(0,8)	0,13 (0,0190) [0,10;0,17]	
Gewichtsveränderung	**D1680C00001**	**Metformin+Glipizid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	112	0,69	0,338	105	-1,42	0,349	2,11(0,485) [1,16;3,06]	MWD [95%-KI] **0,32 kg [-0,84;1,48]**
	D1680L00002	**Metformin+Glimepirid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	349	0.98	0,239	356	-0,81	0,239	1,79 (0,3380) [1,13;2,45]	
Gesamt-rate UE	**D1680C00001**	**Metformin+Glipizid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	113	84	(74,3)	106	68	(64,2)	0,10 (0,0621) [-0,02;0,22]	RD [95%-KI] **0,10 [-0,04;0,24]**
	D1680L00002	**Metformin+Glimepirid**			**Metformin+Saxagliptin**				
	52 Wochen	359	213	(59,3)	359	213	(59,3)	0,00 (0,0367) [-0,07;0,07]	

Tabelle 2 Ergebnisse des indirekten Vergleichs (II)

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt	Studie	Arzneimittel N / Mittelwert / SE	Brückenkomparator N / Mittelwert / SE	MWD / RD (SE) [95%-KI]	Indirekte Vergleich Met+Glipizid versus Met+Glimepirid
SAE	**D1680C00001**	**Metformin+Glipizid**	**Metformin+Saxagliptin**		RD [95%-KI] **0,08 [-0,02;0,18]**
	52 Wochen	113 19 (16,8)	106 13 (12,3)	0,05 (0,0475) [-0,05;0,14]	
	D1680L00002	**Metformin+Glimepirid**	**Metformin+Saxagliptin**		
	52 Wochen	359 32 (8,9)	359 41 (11,4)	-0,03 (0,0225) [-0,07;0,02]	
Studien-abbruch aufgrund UE	**D1680C00001**	**Metformin+Glipizid**	**Metformin+Saxagliptin**		RD [95%-KI] **0,06 [-0,02;0,13]**
	52 Wochen	113 10 (8,8)	106 5 (4,7)	0,04 (0,0337) [-0,02;0,11]	
	D1680L00002	**Metformin+Glimepirid**	**Metformin+Saxagliptin**		
	52 Wochen	359 11 (3,1)	359 16 (4,5)	-0,01 (0,0142) [-0.04;0,01]	

MWD=Mittelwertdifferenz; RD=Risikodifferenz; UE=Unerwünschtes Ereigniss; SAE=Schwerwiegendes UE

Für keinen der betrachteten Endpunkte konnten anhand des indirekten Vergleiches ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen Glimepirid und Glipizid gezeigt werden. Das Ergebnis für den Endpunkt HbA1c zeigt eine Mittelwertdifferenz von Null und ein Konfidenzintervall, das in keiner der Richtungen die von der EMA vorgeschlagene Relevanzschwelle von 0,30% schneidet. Auch in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien gibt es bei einer geschätzten absoluten Risikodifferenz von Null keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den Substanzen.

Die Patienten nahmen unter Glipizid etwas weniger Gewicht zu (Studie D1680C00001) als unter Glimepirid (Studie D1680L00002).

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dafür nahmen die Patienten unter Saxagliptin in der Studie D1680C00001 mehr ab als in der Studie D1680L00002, sodass das Delta von Glipizid um 320 Gramm höher ist unter Glimepirid. Das Konfidenzintervall von -0,84 bis +1,48 liegt bei einem niedrigsten mittlerem Ausgangsgewicht von 83,12 kg in beide Richtungen weit unter 3% und schließt relevante Unterschiede daher ebenfalls nicht mit ein. Für allgemein definierte Sicherheits-Endpunkte wie unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und zum Abbruch führende unerwünschte Ereignisse, lassen sich ohne Berücksichtigung der Natur der jeweiligen Ereignisse (inkl. Bewertung des Zusammenhangs mit der Behandlung) keine sicheren Relevanzgrenzen ableiten. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich bei diesen Sicherheitsendpunkten nicht. Auch die kritische Durchsicht einzelner SAEs aus der Studie D1680C00001 ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Sicherheitsrisiko durch Glipizid, da einzelne Ereignisse über viele SOC (System Organ Class) verteilt waren. Es ist daher von einer Zufallsverteilung auszugehen. Für keine der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde von den behandelnden Ärzten ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. (18) **Tabelle 3 Übersichtstabelle der SAEs der Studie D1680C00001**	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>bei Patienten ≥ 65 Jahre (18)
<table><tr><th></th><th colspan="2">Saxagliptin n=106</th><th colspan="2">Glipizid n=113</th></tr><tr><th>System Organ Class</th><th>Anzahl Events</th><th>Prozent</th><th>Anzahl Events</th><th>Prozent</th></tr><tr><td>CARDIAC DISORDERS</td><td>4</td><td>3,8%</td><td>5</td><td>4,4%</td></tr><tr><td>NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED</td><td>2</td><td>1,9%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>INFECTIONS AND INFESTATIONS</td><td>3</td><td>2,8%</td><td>1</td><td>0,9%</td></tr><tr><td>INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS</td><td>2</td><td>1,9%</td><td>3</td><td>2,7%</td></tr><tr><td>MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS</td><td>3</td><td>2,8%</td><td>1</td><td>0,9%</td></tr><tr><td>VASCULAR DISORDERS</td><td>0</td><td>0,0%</td><td>3</td><td>2,7%</td></tr><tr><td>NERVOUS SYSTEM DISORDERS</td><td>0</td><td>0,0%</td><td>2</td><td>1,8%</td></tr><tr><td>RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS</td><td>1</td><td>0,9%</td><td>2</td><td>1,8%</td></tr><tr><td>HEPATOBILIARY DISORDERS</td><td>0</td><td>0,0%</td><td>1</td><td>0,9%</td></tr><tr><td>GASTROINTESTINAL DISORDERS</td><td>1</td><td>0,9%</td><td>2</td><td>1,8%</td></tr><tr><td>IMMUNE SYSTEM DISORDERS</td><td>1</td><td>0,9%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS</td><td>1</td><td>0,9%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>EAR AND LABYRINTH DISORDERS</td><td>0</td><td>0,0%</td><td>1</td><td>0,9%</td></tr></table>Die Tatsache, dass sich auch aus den Fachinformationen von Glipizid und Glimepirid keine relevanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil ergeben, spricht ebenfalls für eine vergleichbare Verträglichkeit der beiden Substanzen.

Dieses Ergebnis kann als Hinweis gewertet werden, dass die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar sind und eine Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Ausgliederung von Glipizid aus der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe nicht gerechtfertigt ist.</td><td>Die vorgelegten vergleichenden Studien mit dem Wirkstoff Glipizid wurden für die vorliegende Nutzenbewertung bewertet.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Vergleichbarkeit von Wirkstoff Glipizid zu den Wirkstoffen Glibenclamid und Glimepirid ist anzuerkennen und für die Bewertung des Zusatznutzens von Forxiga® als zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie D1690C00004 zuzulassen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin ist daher in der Kodierung A- C im Hinblick auf die Sulfonylharnstoffe jeweils die gesamte Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe unter Einschluss des Wirkstoffes Glipizid als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen und für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der eingereichten Studien zu berücksichtigen, die im Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens ausführlich dargestellt wurden.	
	1.2 Detailbetrachtung der Ergebnisse zu Hypoglykämien und Ableitung der Konsequenzen für die Nutzenbewertung **a) Validität und Bedeutung des Endpunkts Hypoglykämie** In vorangegangenen Bewertungen wurden symptomatische Hypoglykämien durch das IQWiG als für den Patienten relevant bewertet, da sie vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten [IQWiG Bericht Linagliptin, S.38]. (19) Die Definition der bewertungsrelevanten Hypoglykämien im eingereichten Nutzendossier und in dieser Stellungnahme ist ausschließlich auf symptomatische Hypoglykämien ausgerichtet.	Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien werden seitens des G-BA als patientenrelevant bewertet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien waren aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet einen Zusatznutzen in den zu betrachtenden Patientenpopulationen nachzuweisen.

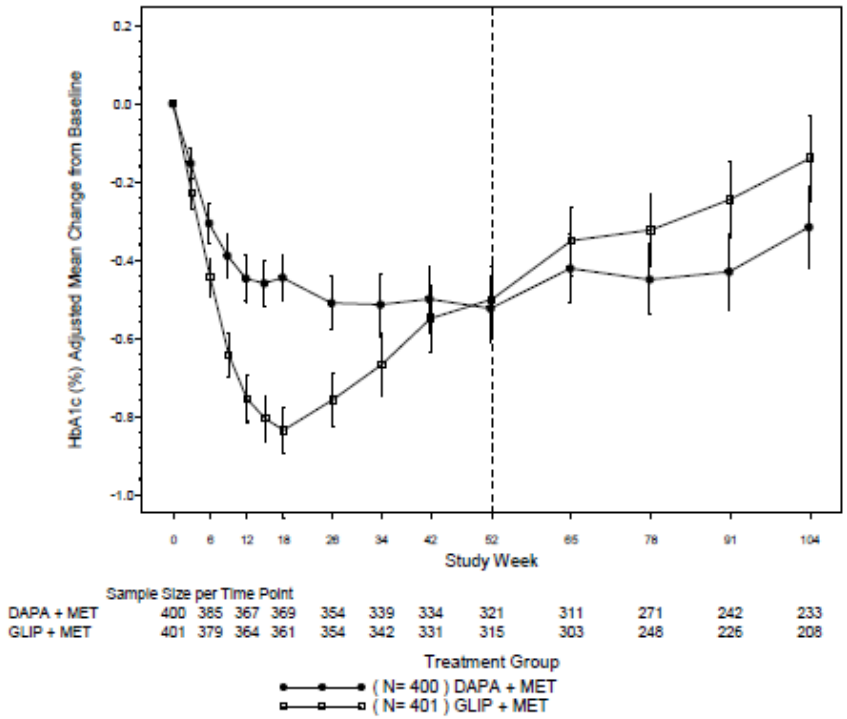
Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Kriterien für die Definition einer bestätigten Hypoglykämie sind in den hier ausgewiesenen Daten der Studie D1690C00004, (6) symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker <63 bzw. < 50mg/dl, strikter als die Vorgaben der EMA, die das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker < 70mg/dl als Kriterium fordert. Die EMA-Kriterien werden vom G-BA als relevante Klassifikation von Hypoglykämien in Diabetes-Studien im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden gefordert. (20) Es ist bekannt, dass Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern einen wesentlichen positiven Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität darstellen. (21) Hypoglykämien erhöhen das Risiko für kardiovaskulären Tod bei Typ 2 Diabetikern in gleichem Maße wie ein bereits vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis. Aus diesem Grunde muss heute eine antihyperglykämische Therapie bei Typ 2 Diabetes auf die Vermeidung von Hypoglykämien ausgerichtet sein. (22) **b) „*J*-förmiger“ Kurvenverlauf des HbA1c** In der randomisierten, aktiv kontrollierten Studie D1690C00004 wurde Glipizid gemäß den Vorgaben der Fachinformation dosiert. (6,23) Die Ergebnisse führten zur Zulassung von Forxiga im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Metformin und wurden in die Fachinformation aufgenommen. (24) In der Studie D1690C00004 wurde der typische Verlauf der Sul-	Entgegen den in den Fachinformationen für Glipizid empfohlenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg, wurde für einen Großteil der Patienten, deren Dosis bereits bei 10 mg lag, die Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Demnach entsprach die Titration im Glipizid-Arm einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese deutlichen, nicht sachgemäßen Dosissteigerung während der Titrationsphase könnten starke Blutzuckersenkungen und in Folge

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fonylharnstoff-Kurve beobachtet – ein kurzer schneller Abfall mit einem anschließenden stetigen Anstieg der HbA1c–Werte. **Abbildung 2: HbA1c-Kurvenverlauf Studie D1690C00004, Dapagliflozin+Metformin versus Glipizid+Metformin**	Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer Dosiserhöhung von 10 auf 15 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne dass Hypoglykämien auftreten.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Der typische Verlauf der HbA1c-Kurve begründet sich im Wirkprinzip der Sulfonylharnstoffe. Diese Substanzen blockieren den Kalium-Kanal an der insulinproduzierenden Pankreaszelle. (25,26)	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Bei der Nutzenbewertung wird geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers. Pharmakologische Wirkprinzipien sind in der Regel nicht geeignet einen Zusatznutzen anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies hat zur Folge, dass die Kaliumkonzentration in der Zelle stark ansteigt, sodass die Zellmembran depolarisiert wird. Das wiederum bedingt, dass vermehrt Calcium in die Zelle aufgenommen und dafür Insulin ausgeschüttet wird. Dieser Effekt ist Glukose-unabhängig, sodass Insulin, unabhängig ob dies gebraucht wird, oder nicht, ausgeschüttet wird, solange sich ausreichende Mengen Sulfonylharnstoff im Blut befinden. Am Anfang der Therapie, wenn das Pankreas noch über ausreichend funktionstüchtige Zellen verfügt, kommt es zu einer raschen Absenkung des Blutzuckers (abfallender Arm der *J*-Kurve). Aufgrund der permanenten Anregung der insulinproduzierenden Zellen verliert jedoch das Pankreas langfristig die Fähigkeit, Insulin zu produzieren. Die Konsequenz ist: Der Blutzucker steigt stetig wieder an (aufsteigender Arm der J-Kurve). Dieser Prozess, der letztendlich eine durch Sulfonylharnstoff beschleunigte Schädigung des Pankreas bewirkt, führt zum Fortschreiten des Diabetes mellitus und wird **Sekundärversagen** genannt. Ein komplettes Sekundärversagen erfordert eine Insulinsubstitution – der Patient wird insulinpflichtig. (26) In Situationen, in denen der Patient nicht ausreichend Glukose im Blut hat, weil er z.B. eine Diät angefangen hat oder mehr Glukose verbraucht, weil er z.B. Sport getrieben hat, führt ein Insulin-Überangebot schnell zu einer Hypoglykämie. Das ist der Grund dafür, dass Patienten unter einer Sulfonylharnstofftherapie ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Im Gegensatz dazu erfolgt bei einer Dapagliflozin-Behandlung eine Glukoseabhängige Elimination aus dem Kreislauf. Bei wenig Glu-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kose im Blut wird über SGLT-2 wenig ausgeschieden und über SGLT-1 mehr zurück resorbiert. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glukoseproduktion, so dass der Körper auf einen niedrigen Blutzucker adäquat reagieren und eine Hypoglykämie verhindern kann. (24) Wenn man die neue Nicht-Unterlegenheitsgrenze der EMA von 0,30% als Regel (oberes Konfidenzintervall) dafür anlegt, dass es keinen relevanten Unterschied in der HbA1c-Senkung zwischen zwei Substanzen gibt, erkennt man, dass in der Studie D1690C00004 die mittlere HbA1c-Senkung zwischen Woche 6 bis 26 das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit nicht erfüllte (siehe folgende Tabelle [Studie D1690C00004]). (27)	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 4 Adjustierte mittlere HbA1c-Werte im Verlauf der Studie D1690C00004 (27)

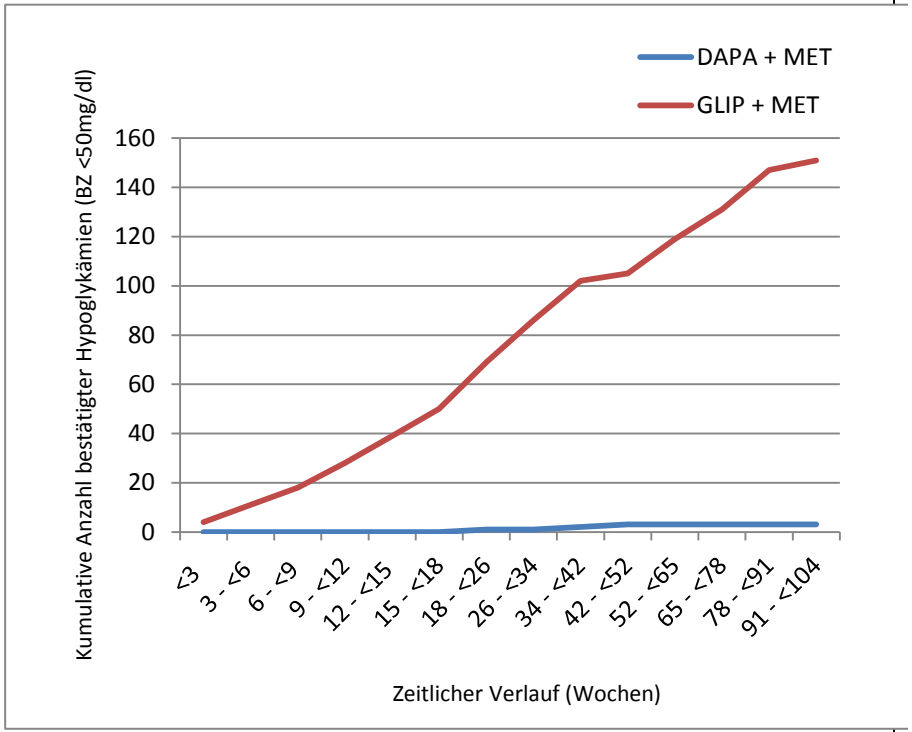
Woche	DAPA + MET	GLIP + MET	Differenz	95% KI
<3	-0,14	-0,22	0,08	[0,02; 0,14]
3 - <6	-0,29	-0,44	0,14	[0,07; 0,22]
6 - <9	*-0,38*	*-0,64*	*0,26*	*[0,18; 0,35]*
9 - <12	*-0,45*	*-0,74*	*0,29*	*[0,20; 0,38]*
12 - <15	*-0,46*	*-0,8*	*0,34*	*[0,25; 0,43]*
15 - <18	*-0,44*	*-0,83*	*0,38*	*[0,29; 0,48]*
18 - <26	*-0,51*	*-0,75*	*0,24*	*[0,13; 0,35]*
26 - <34	-0,53	-0,67	0,13	[0,01; 0,26]
34 - <42	-0,51	-0,54	0,03	[-0,11; 0,16]
42 - <52	-0,54	-0,49	-0,05	[-0,18; 0,08]
52 - <65	-0,44	-0,34	-0,1	[-0,24; 0,03]
65 - <78	-0,44	-0,33	-0,12	[-0,26; 0,02]
78 - <91	-0,43	-0,25	-0,18	[-0,33; -0,03]
91 - <104	-0,33	-0,14	-0,19	[-0,34; -0,03]

Zu allen anderen Zeitpunkten (in der Anfangsphase [Woche 1 bis 6] und der Verlängerungs-Phase [Woche 26 bis 104] war das Krite-

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rium der Nicht-Unterlegenheit erfüllt. Darüber hinaus ist aus der Tabelle ebenfalls zu ersehen, dass ab der Behandlungswoche 42 die HbA1c Senkung durch Dapagliflozin tendenziell stärker ist. **c) Hypoglykämien treten im gesamten Behandlungsverlauf auf** Im Bewertungsbericht zu Linagliptin gibt das Institut an, dass Hypoglykämien fast nur zu Beginn der Studie aufträten. (19) Dies ist mit der Art der Darstellung der Hypoglykämie durch das Institut bedingt, da nur die erste Hypoglykämie der Patienten dargestellt wird. Viele Patienten haben zwar schon zu Beginn der Therapie eine Hypoglykämie, wenn jedoch nur die Patienten, welche mindestens eine Hypoglykämie erleiden, gezählt werden, werden alle Folgeereignisse nicht berücksichtigt. Das ist medizinisch nicht gerechtfertigt. Für den Patienten ist jede symptomatische Hypoglykämie spürbar und deshalb belastend. Außerdem steigt mit jeder Hypoglykämie das Risiko kardiovaskulärer und neurologischer Folgeschäden. (21) Es ist dabei unerheblich, ob es sich um die erste oder eine nachfolgende Hypoglykämie handelt. Im Mittel hatten die Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoff+Metformin 2,7 bestätigte Hypoglykämien während der 104 Wochen. (28)	. .

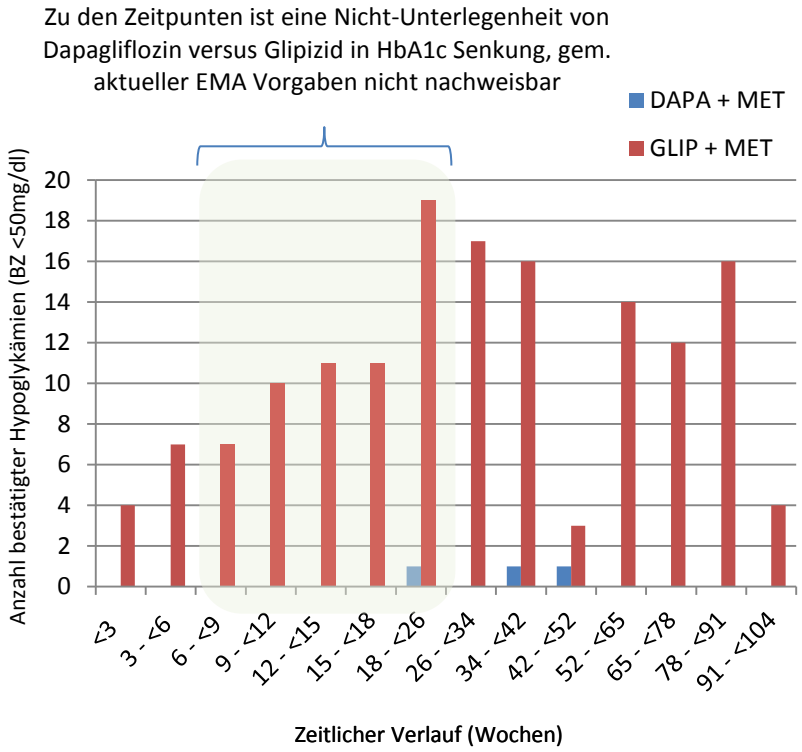
Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 3: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse (Blutzucker <50 mg/dl) kumulativ im Zeitverlauf - Dapagliflozin+Metformin versus Glipizid+Metformin (28)  	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d) Starke HbA1c-Senkung durch SU kann nicht alle Hypoglykämien erklären(28) Es ist nicht schlüssig zu behaupten, eine adäquate und schnelle HbA1c-Senkung wäre nur unter Inkaufnahme von Hypoglykämien zu erlangen. Ein langbekanntes Beispiel ist Metformin, das den Blutzucker adäquat senkt und ein niedriges Hypoglykämierisiko aufweist. Das trifft aber auch für Dapagliflozin zu. In der Studie D1690C00004 sind ca. 60% der bestätigten Hypoglykämien (Glukose <50mg/dl) auf den unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Substanzen und nicht auf eine stärkere Blutzuckersenkung zurückzuführen. **Abbildung 4** stellt die Anzahl der bestätigten Hypoglykämien im Verlauf der Behandlung dar. Besonders im späteren Verlauf in den Phasen vergleichbarer HbA1c-Reduktion von Dapagliflozin+Metformin und Glipizid+Metformin (Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt) treten bestätigte Hypoglykämien häufiger unter Glipizid+Metformin auf. (28) Dies trifft auch auf die Phase zu, in der die HbA1c-Reduktion durch Dapagliflozin+Metformin stärker ausgeprägt ist. **Abbildung 4: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse (Blutzucker <50 mg/dl) im Zeitverlauf – Dapagliflozin+Metformin versus Glipizid+Metformin (Zwischen Woche 6 und Woche 26 war bzgl. der HbA1c-Senkung das ‚Nicht-Unterlegenheitskriterium‘ nicht erfüllt)** (28)	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	e) Eine schnelle initiale HbA1c-Senkung mit häufigerem Auftreten von Hypoglykämien korreliert nicht mit einer dauerhaften HbA1c Zielerreichung nach 52 Wochen Um auszuschließen, dass Patienten, welche unter einem SU eine Hypoglykämie erleiden, als übertherapiert angesehen werden könnten, wurden Subgruppenanalysen der direkt vergleichenden Studie D1690C00004 durchgeführt und die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und Hypoglykämien untersucht. (28) Bis zu Woche 52 hatten 3 Patienten mit Dapagliflozin+Metformin (0,9%) gegenüber 21 Patienten mit Glipizid+Metformin (5,9%) einen HbA1c-Wert ≥7% **plus** mind. ein hypoglykämisches Ereignis (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -5,0% [-7,7; -2,3]). (**Tabelle**). (28) Dagegen war die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert <7% **ohne** mind. ein hypoglykämischen Ereignis signifikant höher in der Dapagliflozin+Metformin Gruppe (MWD [95% KI]: 13,3% [6,1; 20,4]) (Tabelle 6 D1690C00004). (28) **Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und mindestens einem bestätigtem hypoglykämischen Ereignis** (28)	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)	Gruppenunterschied (%) [95%-KI]
D1690C00004	**Metformin+ Dapagliflozin**	**Metformin+ Glipizid**	
Nach 52 Wochen	318 3 (0,9)	354 21 (5,9)	-5,0 [-7,7; -2,3]

Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert <7% ohne ein patientenberichtetes hypoglykämisches Ereignis (28)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%)	Gruppenunterschied (%) [95%-KI]
D1690C00004	**Metformin +Dapagliflozin**	**Metformin+ Glipizid**	
Nach 52 Wochen	260 91 (35,0)	284 62 (21,8)	13,3 [6,1; 20,4]

Eine weitere Analyse der Auswirkungen einer Sulfonylharnstoff-Dosiserhöhung auf die Rate bestätigter Hypoglykämien zeigte, dass Hypoglykämien schon unter der initialen Dosierung von 5mg Glipizid statistisch signifikant häufiger auftraten. In dieser Analyse

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden ausschließlich Patienten ohne Hochtitrierung des Sulfonylharnstoffs betrachtet. Die Initialdosis – hier gleichbedeutend mit der Erhaltungsdosis – von Glipizid betrug 5mg/Tag. In der Studie D1690C00004 traten in Woche 52 bei keinem Dapagliflozin+Metformin-Patienten und bei 6 von 39 (15,4%) Glipizid+Metformin-Patienten ohne Erhöhung der initialen Glipizid-Dosis mindestens ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis auf. (28) Hypoglykämien sind eine bekannte häufige Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen, welche durch das Wirkprinzip der Substanz bedingt sind und auch unter fachgerechter Anwendung nicht gänzlich vermeidbar sind. (26) Dapagliflozin hat ein niedriges Hypoglykämie-Risiko, da die Blutzuckerausscheidung abhängig ist von der Blutzuckermenge und die Reaktion des Körpers auf einen erhöhten Blutzuckerbedarf nicht gestört ist. **Vorgeschlagene Änderung:** Die signifikante Reduktion der Inzidenz bestätigter Hypoglykämien mit Dapagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin stellt einen patientenrelevanten Zusatznutzen in der Indikation Add-on Metformin dar und wird anerkannt.	Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien werden seitens des G-BA als patientenrelevant bewertet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien waren aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet einen Zusatznutzen in den zu betrachtenden Patientenpopulationen nachzuweisen.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1.3 Validität und Bedeutung des Endpunkts Gewicht bzw. therapiebedingter Gewichtszunahme in der Indikation Typ-2-Diabetes Die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte: • Gängige Leitlinien (z.B. NVL) definieren die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als wichtiges Therapieziel • Die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche belegen, dass Patienten klare Präferenzen für eine Therapie ohne Gewichtserhöhung haben (= direkte Patientenrelevanz) • Das IQWiG hat selbst im Rahmen der Bewertung des Wirkstoffs Exenatide und der Glitazone die Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt identifiziert • In der wissenschaftlichen Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität gesehen.	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position AZ/BMS: **a) Zur Bedeutung einer Gewichtsabnahme bzw. Vermeidung einer Gewichtszunahme:** Eine Gewichtszunahme wird bei Typ-2-Diabetikern in der Literatur allgemein als unerwünscht angesehen und ist eine bekannte Nebenwirkung der Sulfonylharnstoff-Therapie. Die gängigen Diabetes-Leitlinien stufen eine Gewichtszunahme als nicht erstrebenswert ein und sehen sie als patientenrelevant an. So führen die Entwurfsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes“ (29) und die evidenzbasierte Leitlinie der DDG „Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ (30) aus, dass ein HbA1c nahe 6,5 % nur dann angestrebt werden sollte, wenn „Hypoglykämien, insbesondere schwere weitgehend vermieden werden“ und „der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht“. Als Evidenz wird hierbei in der DDG-Leitlinie auf die Ergebnisse der ACCORD- und ADVANCE-Studien verwiesen. (21,31) In der Nutzenbewertung zu Komboglyze wurde vom IQWiG angemerkt, dass die blutzuckersenkende Behandlung per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten Einfluss auf den Gewichtsverlauf haben kann, da bei Blutzuckerwerten oberhalb der sogenannten Nierenschwelle Glukose über die Niere aus-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geschieden wird, was mit einem Energieverlust verbunden ist. (32) Der gewichtsbeeinflussende Effekt der renalen Glukoseausscheidung oberhalb der Nierenschwelle kann jedoch ausschließlich für die Gewichtsentwicklung im Rahmen der medikamentösen antidiabetischen Therapie mit Dapagliflozin oder anderen SGLT-2-Hemmern relevant sein. Diese hemmen die Rückresorption der bereits filtrierten Glukose und bedingen damit eine verstärkte Glukoseausscheidung über den Urin. Damit ohne SGLT-2-Hemmer die Ausscheidung von Glukose über den Urin zur Gewichtsreduktion genutzt werden kann, müssen Glukosewerte über der natürlichen Nierenschwelle (>180 mg/dl) erreicht werden. Dies lässt sich sicherlich nicht mit dem anerkannt notwendigen Ziel der Vermeidung einer dauerhaft hyperglykämischen Stoffwechsellage bei Typ 2 Diabetikern in Einklang bringen. Beim jungen insulinpflichtigen Patienten mit einem Diabetes mellitus gilt es ein so genanntes Insulin Purging (absichtliches Auslassen von Insulindosen um Gewicht abzunehmen) zu vermeiden, da die hyperglykämischen Folgen solchen Verhaltens immens sein können. Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen [z.B Fachinformation Glibenclamid; Stada, 2010; 30], (26) welche nach dem aktuellen Stand der Forschung auch als patientenrelevant angesehen wird. So wird im aktuellen Entwurf der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapieplanung bei Typ -2-Diabetes ausgeführt: „Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin zeigen (...) signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien...“ (29). Auch die Risikostruktur-Ausgleichsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit beschreibt in den Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) für Diabetes mellitus Typ 2, dass übergewichtige Diabetiker nicht auf den Sulfonylharnstoff Glibenclamid eingestellt werden sollen. Dort werden Gewichtsreduktion und eine Steigerung der körperlichen Aktivität neben Tabakentzug und Blutzuckerselbstkontrolle als relevante Therapieinterventionen aufgezählt. Die Patienten sollen motiviert werden, positives Bewegungsverhalten eigenverantwortlich und nachhaltig in ihren Lebensstil zu integrieren. (33) Diese Bemühungen werden durch die unerwünschte Arzneimittelwirkung verschiedener blutzuckersenkender Medikamente, die eine Gewichtszunahme bedingen, konterkariert und dies führt in vielen Fällen zu einer allgemeinen Frustration der Patienten, welche die Akzeptanz der Therapie deutlich verschlechtert. Das Institut zitiert in seiner Begründung weiterhin eine Beobachtungsstudie, die eine höhere Mortalität von normalgewichtigen Diabetikern (BMI < 25) im Vergleich zu leicht übergewichtigen Diabetikern (BMI 25-30) beschrieb. (34,35) Damit wird die Frage nach der unter Umständen sogar schädlichen Auswirkung einer Gewichtsre-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	duktion auf ein Normalgewicht gestellt. Zunächst ist zu erwähnen, dass diese zitierte Studie den Qualitätskriterien einer prospektiven randomisierten Interventionsstudie nicht entspricht. Ferner muss bemerkt werden, dass die in den Dapagliflozin Studien untersuchten Patienten sich mit einem mittleren BMI von über 30 kg/m^2 bereits deutlich oberhalb dieses BMI-Bereiches befanden und somit selbst auf der Basis der zitierten Studie von einer Gewichtsreduktion, bzw. einer fehlenden Gewichtszunahme profitieren sollten. Auch in der klinischen Praxis präsentiert sich der Großteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes mit BMI-Werten oberhalb von 30 kg/m^2. Die Mortalitätsunterschiede in den beiden Populationen, normalgewichtigen Diabetikern (BMI < 25) im Vergleich zu leicht übergewichtigen Diabetikern (BMI 25-30) werden, wie auch die Autoren in der Diskussion ihrer Ergebnisse ausführen, durch die unterschiedlichen Pathomechanismen des Typ-2-Diabetes bei Normal- und bei Übergewichtigen erklärt und sind somit nicht in direkter Korrelation mit dem Körpergewicht zu sehen. Für den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Mortalität liegt weitere Evidenz vor, die einen Zusammenhang zeigt: Eine große epidemiologische Studie aus Schottland zeigte, dass eine BMI-Zunahme ausgehend von einem Wert von 30 kg/m^2 mit höherer Mortalität assoziiert ist (U-förmige Mortalitätskurve bei Typ-2-Diabetikern). (36) Bei solch einer Population Übergewichtiger ist	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme (wie z.B. aufgrund einer Sulfonylharnstoff-Therapie) patientenrelevant. Eine Interventionsstudie zum Einfluss einer Gewichtsreduktion auf Mortalität und Morbidität beim Typ-2-Diabetes „Swedish Obesity Study“, belegte eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte nach bariatrischer Chirurgie zur Gewichtsreduktion. (37) In einer retrospektiven Studie zeigten übergewichtige Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes, die im ersten Jahr der Diabetesbehandlung 10 kg Körpergewicht verloren hatten, eine um 4 Jahre erhöhte Lebenserwartung. (38) In einer weiteren Studie an übergewichtigen US-Nichtraucherinnen zwischen 40 und 64 Jahren konnte die mit dem Diabetes assoziierte Mortalität durch Gewichtsreduktion um 30-40% gesenkt werden. (39) Die nationalen Versorgungsleitlinien benennen Therapieziele in Bezug auf das Körpergewicht. (29) So liegt die angestrebte Gewichtsreduktion bei Patienten mit einem BMI von 27-35 kg/m^2 bei 5%, bei sehr stark übergewichtigen Patienten mit einem BMI von BMI >35 kg/m^2 bei 10%. Insofern kann bei der Mehrzahl der Diabetiker nicht von einer drastischen Reduktion auf Normalgewicht ausgegangen werden. Darüber hinaus sei darauf verwiesen, dass das IQWiG in früheren Nutzenbewertungen selbst für unerwünschte Arzneimittelwirkungen Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt verwendet hat: „Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft“. (IQWiG-Projekt A05-05A (40)) „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme.“ (IQWiG-Projekt A05-23: (41) Gemäß §5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, stellt die Verringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen, wie die Vermeidung einer Gewichtszunahme oder eine Gewichtsabnahme, einen Zusatznutzen dar. (42) **b) Zur Patientenpräferenz von Gewichtsveränderungen** Um die Patientenrelevanz des Körpergewichts zu untersuchen, haben AZ/BMS eine systematische Literaturrecherche in Embase mit den Suchwörtern [(diabetes/exp OR diabetes) AND (weight/exp OR weight) AND (patient/exp OR patient) AND preference)] durchgeführt. Die Recherche ergab 258 Treffer. Nach Entfernung von Doubletten und Sichtung von Titeln und Abstracts blieben 18 Treffer übrig. Die Sichtung der Volltexte ergab 5 relevante Treffer. (43-47) Die Erkenntnisse aus diesen Literaturstellen werden im Folgenden übersichtsartig dargestellt. Arnardottir AH et al. (43) führten eine strukturierte Befragung durch, um die Wahrnehmung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses neuer antihyperglykämischer Substanzen durch Beurteiler der niederländischen Zulassungsbehörden und durch Patienten mit Typ 2 Diabetes zu vergleichen. 52 (59 %) Beurteiler und 226 (72 %) Patienten	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	antworteten. Die Patienten bewerteten eine Gewichtszunahme signifikant negativ (β -0,90; SE: 0,20) und reagierten auf Gewichtszunahme wie auch auf Hypoglykämien (β -0,66; SE: 0,29) sensitiver als die Beurteiler der holländischen Zulassungsbehörden. Mohamed A et al. (47) demonstrierten in einer Studie zur Untersuchung der Patientenpräferenzen, dass sowohl schwedische als auch deutsche Patienten mit Typ-2-Diabetes besonderen Wert auf eine nicht mit einer Gewichtszunahme assoziierte orale Diabetestherapie legen. Die 188 schwedischen Patienten und die 195 deutschen Patienten stuften die Gewichtszunahme noch vor der glykämischen Kontrolle als wichtigsten Outcome-Parameter einer einmal täglichen oralen Diabetestherapie ein. Die Vermeidung einer Gewichtszunahme von 5 kg war ihnen in Schweden 1,5-mal und in Deutschland 2,3-mal wichtiger als das Erreichen einer moderaten Blutzuckerkontrolle. Ein weiteres wichtiges Ziel aus Sicht der Patienten war das Vermeiden von Hypoglykämien. Matza LS et al. (46) ermittelten den zusätzlichen Nutzen oder Schaden von Effekten einer Diabetestherapie aus Sicht der Patienten. Dazu bestimmten sie bei 129 englischen und schottischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mit standardisierten Interviews (Appraisal of Diabetes-Scale [ADS], EuroQoL EQ-5D sowie Psychlogical General Well-Being Index [PGWB]) den Nutzen eines hypothetischen Gesundheitsstatus und den gegenwärtigen Gesundheits-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	status. Der mittlere Nutzen des komplikationsfreien Diabetes wurde mit 0,89 bewertet. Eine Körpergewichts-Zunahme wurde als Schaden eingestuft (3 % Zunahme: -0,04); eine Abnahme des Körpergewichts als Nutzen (3 % Abnahme: + 0,02). Khan H et al. (45) schlossen in ihre Studie 205 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Sekundärversagen von Metformin und Sulfonylharnstoffen ein, um die Präferenz für weitere Therapien (Pioglitazon vs. Basalinsulin vs. Exenatide) zu untersuchen. Die Mehrheit dieser Patienten (54,6 %) optierte für eine weitere orale Therapie. Patienten, die für das mit Gewichtsreduktion assoziierte Exenatide optierten (23,4 %), hatten einen signifikant höheren Körpermasseindex (BMI) als Patienten, die für Insulin oder Pioglitazon optierten (29,8 kg/m^2 vs. 27,3 kg/m^2). Bogelund M et al. (44) ermittelten die Präferenzen von 270 dänischen Patienten mit Typ 2 Diabetes. Dabei wurden 6 mit der Diabetes-Behandlung assoziierte Charakteristika (HbA1c, Gewichtszu- oder Abnahme), Hypoglykämien, Notwendigkeit von Injektionen, vorübergehende Übelkeit, Notwendigkeit von Blutzuckermessungen) analysiert. Die Patienten legten den größten Wert auf eine Gewichtsabnahme und waren bereit, für eine Verbesserung des Gesundheitsstatus (insbesondere bedingt durch eine Gewichtsabnahme) die durch eine antidiabetische Behandlung erreicht wird, Geld auszugeben.	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus befindet sich folgende Publikation zum Review vor der Einreichung: Mühlbacher et al. erhoben die Relevanz von patientenrelevanten Zielkriterien in der medikamentösen Therapie des Diabetes Typ II. (48) Mit einer qualitativen Studie in Kombination mit einer quantitativen Erhebung wird aufgezeigt, welche Eigenschaften einer medikamentösen Behandlung relevant für die Wahlentscheidung aus Sicht der Patienten sind. Auf Basis semistrukturierter leitfadengestützter Interviews (N=15), quantitativen Erhebungen (insgesamt N=388) mit dem Analytic Hierarchy Process (AHP) und dem Best-Worst Scaling (BWS) diente die Studie dazu, die Rangfolge der patientenrelevanten Zielkriterien bei Patienten mit oralen Antidiabetika (N = 200) oder Insulin (N = 188) zu erheben. Die analysierten Zielkriterien wurden hinsichtlich der Auswirkung auf die Lebensqualität durch die Probanden bewertet. Bei beiden Methoden und beiden Patientengruppen (Insulin und OAD Patienten) steht die Reduktion des Langzeitzuckerwertes auf Rang 1. Bei den OAD Patienten zeigen beide Methoden unabhängig die gleiche Rangfolge der nächsten drei Plätze: Hinauszögern der Insulintherapie (Rang 2), Auftreten der Unterzuckerung (Rang 3) und Gewichtsveränderungen von 4kg (Rang 4). Die Genitalinfektion, die Harnwegsinfektion und Magendarmprobleme liegen bei beiden Methoden zwischen den letzten Rängen 5 und 7.	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Vermeidung einer therapiebedingten Gewichtszunahme sollte als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von Antidiabetika anerkannt werden. Darüber hinaus sollte bei übergewichtigen und/oder adipösen Patienten eine Gewichtsabnahme ebenfalls als patientenrelevant angesehen werden.	Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.
	1.4 Bedeutung der Blutdrucksenkung bei Typ-2-Diabetes Die essentielle Hypertonie ist genauso wie die Adipositas mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie. (49) Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren. (50) Darüber hinaus existiert ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse. (51) Weiterhin bestehen direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie (52) und Retinopathie. (52,53) Vor allem ein hoher systolischer Blutdruck ist mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie assoziiert. Ein begleitender Hypertonus ist in >80% der Fälle bei Typ-2-Diabetes in Deutschland zu erwarten. (54) Die Therapie einer Hypertonie wird daher in den medizinischen Leitlinien empfohlen. (29,30,49) Die Natrium und Glukose-Ausscheidung mit dem Harn durch Dapagliflozin führt bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus auch zu einer osmotischen Diurese und einer Blutdrucksenkuerng.	Die alleinige Blutdruckänderung stellt keinen ausreichend gesicherten validen Surrogatparameter dar, der als Ersatz für die patientenrelevanten Ereignisse dienen könnte. Eine therapeutische Beeinflussung der Senkung des Blutdrucks muss regelhaft und konsistent mit Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte einhergehen. Dies wurde im Dossier nicht hinreichend dargelegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor dem Hintergrund, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes oft eine Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva benötigt wird, (55) kann die durch Dapagliflozin erzielte Senkung des Blutdrucks einen wertvollen Beitrag leisten. Darüber hinaus kann die erzielte Blutdrucksenkung zur Prävention einer Mikroangiopathie und von kardiovaskulären Ereignissen beitragen. Aufgrund der unter Dapagliflozin erzielten stärkeren Senkung des systolischen Blutdrucks kann das Auftreten von nicht schwerwiegenden Symptomen verringert werden, was einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstellt. **Vorgeschlagene Änderung:** Anerkennung der erzielten stärkeren Senkung des Blutdrucks durch Dapagliflozin als Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen und somit als einen patientenrelevanten Zusatznutzen.	
S.25	**1.5 Definition der Patientenpopulation bei SU-Nichteignung** **IQWiG Argumentation:** *Aus Sicht des pU gibt es eine Patientenpopulation, die für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Sulfonylharnstoff) nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation nennt der*	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z.27 S. 25f	*pU zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin und DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die fehlende Eignung für Sulfonylharnstoffe sieht der pU hauptsächlich aufgrund eines möglichen Auftretens von Hypoglykämien und benennt hierzu mehrere Risikofaktoren, z. B. höheres Lebensalter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen.* *Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid gibt es für die vom pU aufgeführten Patientengruppen keine Gegenanzeigen. Für das höhere Alter wird darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll; dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind.* **Position von AZ/BMS:** Dies widerspricht der Bewertung des G-BA in den aktuellen Therapiehinweisen zu Sitagliptin und Vildagliptin (56,57) die der G-BA im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung selbst mehrfach als Bewertungsgrundlage anführt (so zuletzt in der Zusammenfassenden Dokumentation zur Nutzenbewertung von Linagliptin vom 29.03.2012, S. 7, 28). (19) In diesen Therapiehinweisen wird Sitagliptin bzw. Vildagliptin als Alternative für Patienten beschrieben, bei denen Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Das IQWiG bestätigt dies, wendet aber ein, dass die Gabe von Sitagliptin grundsätzlich expli-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zit auf Fälle beschränkt wird, bei denen die Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Diese Feststellung erfolgt jedoch bevor der Therapiehinweis sodann konkretisierend feststellt, dass Sitagliptin bzw. Vildagliptin eine Alternative sei, wenn Insulin bei dieser Patientenpopulation noch nicht angezeigt ist. Es ist auch nicht ersichtlich, inwieweit das Institut damit begründen wollte, dass keine charakterisierbare Patientengruppe vorliegt. Vielmehr bestätigt diese Aussage des Therapiehinweises doch gerade, dass es sich hierbei um eine klar abgrenzbare Teilpopulation handelt. Die Nichtanerkennung der Unterteilung der Patientenpopulation widerspricht demnach den aktuellen Therapiehinweisen zu Sitagliptin und Vildagliptin und ist damit beurteilungsfehlerhaft. Die Feststellung, dass es gemäß Fachinformation von Glibenclamid keinerlei Gegenanzeigen für den Einsatz bei Patienten im höheren Lebensalter oder mit entsprechenden Komorbiditäten gäbe, und dass ferner keine prospektiv-randomisierten Studien das besondere Risiko einer Sulfonylharnstoff-Therapie im höheren Lebensalter belegen, ist generell richtig. (26) Unseres Erachtens bedeutet allerdings eine „Nichteignung“ einer Sulfonylharnstoff-Therapie nicht die ausschließliche Berücksichtigung der Gegenanzeigen einer Substanz, sondern schließt ebenfalls die Aspekte der Unverträglichkeit und Vorsichtsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen ein. So führt die Fachinformation unter 4.4 diese Faktoren unter „besondere Warnhinweise und Vor-	Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit kardiovaskuläre Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin vs. DPP-4-Inhibitoren/ Metformin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berück-

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sichtsmaßnahmen für die Anwendung“ mit Glibenclamid auf. In der Definition der Zielpopulation von Dapagliflozin z.B. folgt das Institut unserem Vorschlag, Patientengruppen als nichtgeeignet für Dapagliflozin zu definieren, für die es laut Fachinformation „besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ gibt. Dapagliflozin ist strenggenommen nur bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Warum für Sulfonylharnstoffe vom Institut andere Regeln angewendet werden, ist nicht ersichtlich. Darüber hinaus berücksichtigt eine Ableitung einer für eine SU Therapie nicht geeigneten Patientenpopulation ausschließlich aus den Zulassungsdaten nicht alle relevanten Aspekte. Es ist zu beachten, dass in der alltäglichen Patientenversorgung weitere Faktoren, wie z.B. Lebenssituation des Patienten oder Patientenwunsch eine wichtige Rolle spielen. Die Erfahrungen aus dem klinischen Praxisalltag sollten hier mitberücksichtigt werden. Als häufige unerwünschte Wirkungen werden für Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien und Gewichtszunahmen aufgeführt [z.B. Fachinformation Glibenclamid. (26)] Die Vermeidung von Symptomen der Erkrankung einschließlich der Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien) ist eines der durch die AKdÄ definierten Therapieziele für Typ-2-Diabetes. Insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko und Patienten bei denen die durch Sulfonylharnstoffe verursachte Gewichtszunahme vermieden	sichtigt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden soll, sind SGLT-2-Inhibitoren eine Therapiealternative. Gemäß §5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, stellt die Verringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen darüber hinaus einen Zusatznutzen dar. Auch für die DPP-4-Inhibitoren hat der G-BA in seinem zur Anhörung gestellten Entwurf des Therapiehinweises zu den Gliptinen diesen Vorteil der DPP-4-Inhibitoren hinsichtlich geringerer Hypoglykämieraten im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen, insbesondere bei hypoglykämiegefährdeten Patienten, anerkannt. (58) Ein Einsatz von Sulfonylharnstoffen in nicht geeigneten Patientengruppen kann trotz des bestimmungsgemäßen Einsatzes risikoreich sein. Gerade vor dem Hintergrund der Gefahr einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion, zeigen sich bei älteren Menschen im klinischen Alltag oftmals protrahiert verlaufende Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff-Therapie. Oft ist auch die Wahrnehmung einer Hypoglykämie und ihrer Warnsymptome eingeschränkt, gleichzeitig aber das Hypoglykämierisiko bei Vorliegen multipler Risikofaktoren wie Komorbiditäten und Co-Medikation sowie schlechterem Diabetes-Selbstmanagement erhöht. (59) Generell ist es wichtig, Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien frühzeitig zu identifizieren und die Therapie dementsprechend auszuwählen. Patientengruppen, welche eine hohe Vulnerabilität für Hypoglykämie aufweisen, charakterisieren sich zum Beispiel durch unregel-	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mäßige Nahrungsaufnahme und/oder unregelmäßige körperliche Belastung. Darüber hinaus gibt es auch Patienten, bei denen aus sozialmedizinischen Gründen Hypoglykämien absolut vermieden werden müssen, da eine Selbst- bzw. Fremdgefährdung nicht ausgeschlossen werden kann (Pilot, Dienst an der Waffe, Feuerwehrmann, Ärzte, Alten-, Kranken- und Kinderkrankenpfleger, LKW-Fahrer, Busfahrer, Schwermaschinenbediener, Dachdecker, Schornsteinfeger, Schichtarbeit). (60) In der Fachinformation von Glibenclamid wird unter 4.7 „Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“ auf die Folgen von Hypoglykämien auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit hingewiesen. (26) Wörtlich heißt es: „ Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überdacht werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges ratsam ist.“ Dies kann erhebliche Auswirkungen auf die Mobilität und damit auf die Lebensqualität des Patienten haben und kann daher einen berechtigten Grund für die Nicht-Anwendung eines Sulfonylharnstoffs darstellen. Die Tatsache, dass man die beschriebene Population in Bezug auf die Größe nicht klar beschreiben kann, reicht nicht aus, die Existenz dieser Gruppe zu negieren. Eine Annäherung an die Größe dieser Zielpopulation lässt sich aus den Verschreibungszahlen ableiten, aus den eindeutig hervorgeht, wie viele Patienten mit einem	zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Dabei muß die Vergleichstherapie für einen Großteil der betrachteten Patientenpopulation zweckmäßig sein. Die benannten Gruppen lassen sich nicht medizinisch ausreichend typisierend abgrenzen und werden daher bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Typ 2 Diabetes, die kein Metformin in der oralen Monotherapie erhalten, auch keinen Sulfonylharnstoff erhalten oder in der Zweifachkombination Metformin in Kombination mit einem anderen oralem Antidiabetikum einnehmen anstatt in Kombination mit Sulfonylharnstoff. Viele dieser Patienten erhalten einen DPP4-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin. Hierunter sind keine Hypoglykämien zu befürchten und DPP4-Inhibitoren sind gewichtsneutral. Deshalb sind somit für diese Patientengruppe DPP4-Inhibitoren eine sinnvolle Vergleichstherapie für Dapagliflozin. Dapagliflozin hat hier eine ähnliche HbA1c-Wirksamkeit wie DPP4-Inhibitoren gezeigt. Im Gegensatz zu DPP4-Inhibitoren ist unter Dapagliflozin jedoch der Zusatznutzen einer Gewichtsreduktion, sowie ein positiver Effekt auf die Senkung überwiegend des systolischen Blutdrucks durch Studien belegt. <u>Allgemeine Stellungnahme zum Nebenwirkungsprofil von Sulfonylharnstoffen:</u> Die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Sulfonylharnstoffen birgt folgende kurzfristige und langfristige Nebenwirkungen bzw. durch Studien belegte Langzeitfolgen: a. *Verstärkung der Progression des natürlichen Verlaufes der Typ 2-Diabeteserkrankung.* Diese ist durch eine fortschreitende Betazelldysfunktion charakterisiert. Dies führt, wie in der ADOPT-Studie gezeigt, unter einer Sulfonylharnstoff-	Der Nachweis des Zusatznutzens ist anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage vergleichender klinischer Daten zu führen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien waren nicht geeignet einen Zusatzunutzen in den entsprechenden Patientengruppen gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie nachzuweisen.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Monotherapie im Vergleich zu Metformin zu einem schnelleren Therapieversagen, d.h. früherem Verlust der Blutzuckerkontrolle. (61,62) Hierfür sind zugrundeliegende zelluläre Mechanismen bekannt. Eine Sulfonylharnstofftherapie führt zu einer Dauerstimulation des ATP-abhängigen Kaliumkanals der Betazelle (konstitutive Aktivierung), die zu einer glukoseunabhängigen Stimulation der Insulinsekretion und damit langfristig Verarmung der Insulingranula der Betazelle mit konsekutivem Sekretionsverlust führt. Insofern ist klinisch davon auszugehen, dass die Behandlung eines Typ 2 Diabetikers mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu anderen antidiabetischen Therapieprinzipien zu einem schnelleren Voranschreiten der Betazelldysfunktion und damit zum Verlust der endogenen Insulinsekretion führt. b. *Sulfonylharnstoffe bergen ein substantielles Hypoglykämierisiko.* Aus kardiovaskulären Endpunktstudien ist bekannt, dass Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetikern einen wesentlichen positiven Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität darstellen. (21) Hypoglykämien erhöhen das Risiko für kardiovaskulären Tod bei Typ 2 Diabetikern in gleichem Maße wie ein bereits vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis. Aus diesem Grunde muss heute eine antihyperglykämische Therapie bei Typ 2 Diabetes auf die Vermeidung von Hypoglykämien ausgerichtet sein. (22) Wegen des hohen Hypoglykämierisikos und der damit verbundenen Morbidität durch Sulfonylharnstoffe und Insulin stellen Hypoglykämien aufgrund einer antidiabetischen Medikation einschließlich	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sulfonylharnstoffen neben Blutungen unter medikamentöser Antikoagulation die häufigsten Ursachen für eine Medikamenten-induzierte stationäre Krankenhausaufnahme dar. (63) Auch in Deutschland führt eine unkritische Verschreibung von Sulfonylharnstoffen zu einer Häufung von Krankenhauseinweisungen aufgrund von schweren Hypoglykämien. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien, die mit einer Gabe von Sulfonylharnstoffen assoziiert war, stieg in den 10 Jahren (1. Kohorte 1997–2000 und 2. Kohorte 2007–2010) von 8,8 auf 10,3 an. Die häufigere Verschreibung von Glimepirid in Deutschland bedingt auch, dass die schweren Hypoglykämien unter Glimepirid viermal häufiger zu einer Krankenhauseinweisung führten als unter Glibenclamid. (64) c. *Gewichtszunahme:* Unter Sulfonylharnstofftherapie wird regelhaft eine Gewichtszunahme beobachtet. Diese stellt insbesondere für Typ-2-Diabetiker ein besonderes Problem dar, da hierdurch die Insulinresistenz und damit die Stoffwechsellage zusätzlich verschlechtert werden kann. Auch kann diese Gewichtszunahme zu einer weiteren Beschleunigung der Progression des Typ-2-Diabetes beitragen. (26) d. *Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Sulfonylharnstofftherapie:* Durch mehrere Metaanalysen ist belegt, dass eine Sulfonylharnstofftherapie - sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapie - das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu erkranken oder zu versterben für	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Typ-2-Diabetiker erhöht. Das per se erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetikern stellt die schwerwiegendste Folgekomplikation dieser Erkrankung dar. Es wird heute verlangt, dass sämtliche Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko auf die Senkung dieses Risikos ausgerichtet sein müssen. Dies umfasst neben der adäquaten Blutzuckerkontrolle auch die Kontrolle von Blutdruck, Lipiden und Körpergewicht. Somit müssen Therapieoptionen, die dazu geeignet sind, das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen (wie Sulfonylharnstoffe) in der Behandlung dieser kardiovaskulären Hochrisikopatienten vermieden werden. Die umfassendste Metaanalyse, bei der das kardiovaskuläre Risiko unter einer Sulfonylharnstofftherapie untersucht wurde, wurde aktuell im Jahr 2013 publiziert. (65) Diese Metaanalyse basierte auf einer systematischen Literaturrecherche in PubMed/MEDLINE (ab 1966) und EMBASE (ab 1980) nach Studien mit einer Behandlungsdauer >12 Monate und einer Populationsgröße ≥100 Patienten, die folgende Kriterien erfüllten: Patienten mit Typ-2-Diabetes (Population), jede antidiabetische Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (außer Tolbutamid) als Monotherapie oder in Kombination (Intervention), jede Nicht-Sulfonylharnstoff-Vergleichstherapie einschließlich Insulin (Vergleichstherapie) und Endpunktdaten zu Gesamt-Mortalität und/oder kardiovaskulärer Mortalität. Von den 5875 gefundenen Publikationen erfüllten 19 die Ein-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlusskriterien. Die 19 Publikationen enthielten die Daten von 20 Studien, 17 Kohorten-Studien und 3 Fall-Kontroll-Studien. Die Studien umfassten die Daten von 551.912 Patienten mit Typ 2 Diabetes. 329.775 Patienten erhielten Sulfonylharnstoffe als Mono- oder Kombinationstherapie. Die Gesamt-Mortalitätsanalyse basierte auf den Daten von 17 Studien (3 Studien wurden wegen Daten-Überlappungen mit diesen 17 Studien ausgeschlossen). Daten zur kardiovaskulären Mortalität fanden sich nur in 7 Studien. 2 Studien wurden wegen Überlappungen mit den Daten der anderen 5 Studien aus der Analyse ausgeschlossen. Patienten mit Typ 2-Diabetes mit Sulfonylharnstoff-Behandlung hatten eine signifikant höhere Gesamt-Mortalität als Patienten, die keine Sulfonylharnstoffe erhalten hatten (OR: 1,92; 95 % CI 1,48 – 2,49). Patienten mit Sulfonylharnstoff-Monotherapie hatten ebenfalls eine signifikant höhere Gesamt-Mortalität als Patienten, die irgendeine andere Monotherapie (einschließlich Insulin) erhalten hatten (OR: 2,48; 95 % CI: 1,95 – 3,16). Das Odds Ratio der Gesamtmortalität für den speziellen Vergleich Sulfonylharnstoff-Monotherapie versus Metformin-Monotherapie betrug 2,63 (95 % CI 2,08 – 3,04). In jeder der eingeschlossenen Studien war bei Sulfonylharnstoff-Monotherapie die Mortalität signifikant höher als mit anderen Monotherapien. Bei Patienten mit einem BMI > 30 kg/m^2 war die Assoziation zwischen Sulfonylharnstofftherapie und Mortalität signifikant höher als bei Patienten mit einem BMI <30 kg/m^2 (OR 3,52, 95 % CI 3,21 – 3,85 vs. OR 1,47, 95 % CI 1,23 -1,76).	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten, die eine Sulfonylharnstofftherapie erhielten, hatten außerdem eine signifikant höhere kardiovaskuläre Mortalität als Patienten, die keine Sulfonylharnstoffe erhielten (OR: 2,72, 95 % CI 1,95 – 3,79). Patienten mit Sulfonylharnstoff-Monotherapie hatten ein Odds Ratio für die kardiovaskuläre Mortalität von 2,93 (95 % CI 2,16 – 3,98) im Vergleich zu allen anderen Monotherapien einschließlich Insulin. Im Vergleich zur Metformin-Monotherapie betrug die Odds Ratio für die kardiovaskuläre Mortalität 3,09 (95 % CI 2,30 – 4,14). **Vorgeschlagene Änderung:** Patientenpopulationen, für die ein Sulfonylharnstoff als Therapieoption nicht geeignet ist, sind im Bewertungsverfahren anzuerkennen. Für diese Patienten eignen sich die indirekten Vergleiche vs. DPP-4 Inhibitoren, welche für das Anwendungsgebiet A und B durchgeführt wurden. Im indirekten Vergleich gegenüber DPP-4 Inhibitoren zeigt Dapagliflozin in beiden Anwendungsgebieten einen signifikanten Vorteil in der Reduktion des Körpergewichtes.	Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit kardiovaskuläre Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.12 Z.2	**2. Restriktive Monotherapie – Zulassungsstudie für Nutzenbewertung geeignet** **IQWiG Argumentation:** *Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Metformin-Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert. Aus Sicht des pU bestehen keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Dapagliflozin zwischen Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit haben, und Patienten, für die Metformin indiziert ist. Entsprechende Nachweise zur Übertragbarkeit der Ergebnisse legt er jedoch nicht vor. Der Argumentation des pU wird in der Nutzenbewertung nicht gefolgt.* **Position von AZ/BMS:** **a) Zur Relevanz einer bestehenden Metforminunverträglichkeit oder –kontraindikation für die Ableitung von Studienergebnissen in der Monotherapie** Dapagliflozin ist als eingeschränkte Erstlinientherapie zugelassen bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. Die Voraussetzung, dass Patienten in Zulassungsstudien konform	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) vorliegen. Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer Placebo bzw. Diät und schließt auf der Dapagliflozin-Seite die placebokontrollierte Studie MB102013 ein sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien Garber et al., 2002; Hoffmann et al., 1994; HOE 490 8-USA-202-DM; Segal et al., 1997 und UKPDS 13. Die Anwendungsvoraussetzung von Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein. Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien lassen darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufwies. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt. Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten die ohne Vorbe-

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der eigentlichen Zulassung behandelt werden müssen, ist in vielen Situationen bei denen Kombinationstherapien eingesetzt werden, berechtigt. Im Falle der Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Dapagliflozin-Monotherapie im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ist die Notwendigkeit des Einschlusses ausschließlich von Patienten mit Metforminunverträglichkeit jedoch für die klinische Fragestellung einer solchen Studie irrelevant. Ca. 8-10% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 leiden unter einer absoluten (dosisunabhängigen) gastrointestinalen Unverträglichkeit von Metformin. Hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dapagliflozin bzw. Sulfonylharnstoffvergleichstherapie ist nicht davon auszugehen, dass ein Unterschied zwischen einer Patientenpopulation mit bzw. ohne Metforminunverträglichkeit besteht. Insofern ist davon auszugehen, dass die in der Monotherapiestudie von Dapagliflozin beobachteten Studienergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit gleichermaßen für Patienten mit Metforminunverträglichkeit gelten. **b) Einschätzung der Zulassungsbehörde bei der Erteilung der Zulassung für die Monotherapie** Die vorliegende Zulassung für den Wirkstoff Dapagliflozin wurde von der EMA auf Basis der im Nutzendossier vorgelegten Studiendaten erteilt. Die Einschränkung der Monotherapie-Indikation auf Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, erfolgte dabei gemäß der kürzlich vom *Committee for*	handlung Dapagliflozin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen könnten unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit aufweist, nicht ohne weiteres gegeben. Dieser Nachweis der der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt. Zudem ist nicht hinreichend nachvollziehbar, dass eine Metformin – Unverträglichkeit damit berücksichtigt sei, dass in den Studien Patienten ausgeschlossen wurden, die eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 aufweisen. Diese Patienten kämen auch für eine Therapie mit Dapagliflozin nicht in Betracht. Zur Abgrenzung einer Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Dapagliflozin, jedoch nicht mit Metformin infrage kommt, hätten weitere Kontraindikationen von Metformin (z. B. Leberinsuffizienz, respiratorische und kardiale Insuffizienz) berücksichtigt werden müssen. Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Da die Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurden, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Medicinal Products for Human Use (CHMP) verabschiedeten Diabetes Guideline. (66) Diese besagt, dass für die Erteilung einer Zulassung als Erstlinien-Monotherapie aktiv-kontrollierte Studien gegen Metformin durchgeführt werden müssen und dass gegebenenfalls auch Langzeitdaten zur Beeinflussung von mikro- sowie makrovaskulären Endpunkten vorliegen müssen (Referenz: CHMP Guideline). Diese Anforderungen für eine uneingeschränkte Erstlinientherapie sind für Dapagliflozin nicht erfüllt. Als Konsequenz erteilte die EMA die Zulassung für die eingeschränkte Erstlinientherapie. Dabei bewertete die EMA die vorgelegten Studien für die Erteilung der restriktiven Monotherapie als ausreichend, da aus Sicht der EMA die Wirksamkeit von Dapagliflozin unabhängig ist von einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin. Diese Bewertung der EMA ist dem folgenden Auszug aus dem EPAR (S.117) zu entnehmen: (7) *“Although drug naïve subjects were included in the monotherapy studies to support the restricted first line indication applied for, this is acceptable since the effect of dapagliflozin is not expected to be different in patients intolerant to metformin, which is the target population.”* Für die EMA ist damit eine Übertragbarkeit der Wirksamkeits-Ergebnisse der vorgelegten Studien auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit gegeben. Gemäß der AM-NutzenV sollen die Zulassungsstudien vorrangig	In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) - festgestellt wird. Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei der frühen Nutzenbewertung herangezogen werden. (42) Im vorliegenden Fall hat die EMA die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin anhand der Monotherapie-Studie feststellen können – Gleiches sollte für die Bewertung des Nutzens auch möglich sein. Auch laut § 92 Abs. 2 SGB V dürfen Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse eines Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit durch den G-BA den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen. Im Sinne dieser Regelung ist auch im vorliegenden Bewertungsverfahren die vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Für die EMA war es offensichtlich ausreichend, die beschriebene Zulassung für den Wirkstoff Dapagliflozin auf Basis der im Zulassungsverfahren eingereichten Studien (insbesondere die hier relevante Studie in der Monotherapie) zu erteilen. **c) Grundlagen der AM-NutzenV** Schließlich trifft auch für dieses Indikationsgebiet die Vorgabe der Arzneimittelnutzen-Verordnung zu, gemäß welcher die Zulassungsstudien als Grundlage für eine erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung zugrunde zu legen sind [Amtliche Begründung des BMG zum Verordnungsentwurf zu § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, 06.12.2010, S. 17. (3) Dies trägt insbesondere hier dem Umstand Rechnung, dass schon aufgrund des frühen Zeitpunktes	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu dem die Nachweise bei der Frühen Nutzenbewertung einzureichen sind, kaum mehr als die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudie vorhanden sind – zumal die Zulassung nur zeitlich nach der Durchführung von Studien erteilt und wie im vorliegenden Fall nachträglich auf bestimmte Populationen eingeschränkt werden kann. Dementsprechend ist es gewissermaßen eine „Systemschuld“ der Frühen Nutzenbewertung eine Ergebnissicherheit auf dem Niveau der Zulassungsstudie zu akzeptieren. Dies hat der Gesetzgeber durch die Wahl des Zeitpunktes, zu dem pharmazeutische Unternehmen ein Dossier einzureichen haben, vorgezeichnet. (42) AZ/BMS halten daher eine inhaltliche Bewertung der angeführten Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für die restriktive Monotherapie für notwendig und sachgerecht. Der Zusatznutzen basiert auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Dapagliflozin in empfohlener Dosis von 10 mg (Studie MB102013) (67) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie SU (5 Studien) in der Zielpopulation. Aufgrund der Ergebnisse für die Endpunkte „Gewichtsveränderung“ und „Langzeit-Hypoglykämievermeidung“ kann aus Sicht von AZ/BMS für Dapagliflozin ein Zusatznutzen abgeleitet werden: Für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ wurde gezeigt, dass Dapagliflozin verglichen mit SU eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion bewirkt. Diese Gewichtsreduktion erfolgt vor allem	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch eine Reduktion von Körperfettmasse und sowohl bei viszeralem als auch subkutanem Fettgewebe. In der Kurzzeitbetrachtung zeigte sich eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion von -3,67 kg. Damit liegt ein Hinweis auf eine Verringerung der nicht schwerwiegenden Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und ein somit geringer Zusatznutzen vor. In der Langzeitbetrachtung zeigte sich eine beträchtliche Gewichtsreduktion (MWD >5 kg); aufgrund unsicherer Quantifizierung wurde die Bewertung des Zusatznutzens von AZ/BMS nicht höher klassifiziert. Für den Endpunkt „Langzeit-Hypoglykämiereduktion“ konnte gezeigt werden, dass Dapagliflozin in der Langzeittherapie statistisch signifikant weniger Hypoglykämien als SU verursacht (absolute Risikoreduktion von 38,5% im 1. und 25,1% im 2. Jahr). Die Langzeit-Hypoglykämiereduktion ist eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen. Aufgrund einer unsicheren Quantifizierung des „Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle“ zum Zeitpunkt 1 bzw. 2 Jahre aus der UKPDS Studie (68) ergibt sich für die Aussagekraft ein Anhaltspunkt. Aufgrund der methodischen Unsicherheit der Langzeitbetrachtung wird der Zusatznutzen nicht höher klassifiziert, sodass sich aus Sicht von AZ/BMS in der Gesamtbetrachtung für die eingeschränkte Monotherapie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.	Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Gemäß der Bewertung der EMA ist eine Übertragbarkeit der Wirksamkeits-Ergebnisse der vorgelegten Studien auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit gegeben. Darüber hinaus sind die Zulassungsstudien bei der erstmaligen Bewertung für die Bewertung als best-verfügbare Evidenz heranzuziehen. Aus Sicht von AZ/BMS ist die vorgelegte Evidenz im Sinne der AM-NutzenV für die Bewertung zu berücksichtigen.	
	3. Design der Studie D1690C00006 (Kombinationstherapie mit Insulin) und Eignung für die Nutzenbewertung Die Studie D1690C00006 im Anwendungsgebiet D (Kombination mit Insulin) ist grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet, da • sie als Zulassungsstudie laut AM-NutzenV im Sinne der besten verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen ist, • das Studiendesign mit der EMA im Vorfeld abgestimmt und genehmigt wurde und zu einer Zulassung im Anwendungsgebiet geführt hat, • die vorgelegte Studie im Einklang mit der Therapiepraxis im Anwendungsgebiet steht, • auch die für diese Stellungnahme angefertigten zusätzlichen Auswertungen den Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin bestätigen.	Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens in der Patientenpopulation drei Placebo – kontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019) vorgelegt bei denen Patienten eingeschlossen waren, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation. In allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, also weder Insulintyp noch Therapieschema zu modifizieren. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studienhälfte ab Woche 25 eine Änderung des Therapieschemas bei Hypoglykämien und gleichzeitig sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.46 Z.28 S.46 Z.31	**IQWiG Argumentation:** *Keine der 3 vom pU eingeschlossenen Studien ist geeignet, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten. Dies wird im Folgenden begründet:* *In der Studie D1690C00006 waren die Patienten beider Behandlungs-Arme bei Studienbeginn angehalten, die Vorbehandlung (Insulin mit oder ohne zusätzliche orale Antidiabetika) unverändert fortzuführen. Eine Erhöhung der Insulindosis – definiert als > 5 IE oder > 10% der mittleren täglichen Insulindosis – war lediglich als Notfalltherapie bei hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten möglich (in Abhängigkeit von der Studiendauer: Nüchtern-Plasmaglukosewert > 240 mg/dl, > 220 mg/dl, > 180 mg/dl; HbA1c-Wert > 8 % ab Studienwoche 24). Bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko (nach Ansicht des Prüfarztes) durfte die Insulindosis verringert werden. Ein Wechsel des Insulintyps oder -regimes zur Therapieoptimierung war im Studienprotokoll zunächst nicht vorgesehen. Knapp 1 Jahr nach Einschluss des ersten Patienten wurde mittels Amendment zum Studienprotokoll ein Regimewechsel ermöglicht, allerdings nur für die 2. Studienhälfte (ab Woche 25) und lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien und gleichzeitig hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten. Die Dosis der oralen Antidiabetika durfte nicht erhöht werden und allenfalls beim Auftreten von Hypoglykämien ver-*	HbA1c-Werten ermöglicht. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorliegenden Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ringert werden – dies jedoch nur bei Patienten, die bereits kein Insulin mehr erhielten. **Position von AZ/BMS:** **a) Zu den Grundlagen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung** Die Nichtberücksichtigung der Studie D1690C00006 (69) im Indikationsgebiet der Kombinationstherapie mit Insulin ist unzulässig. Dieses Vorgehen steht im Konflikt mit § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV, (42) die die Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller festlegt. Danach sind für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen, weil schon aufgrund des frühen Zeitpunktes zu dem die Nachweise bei der Frühen Nutzenbewertung einzureichen sind, kaum mehr als die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudien vorhanden sind. Die Ablehnung der Ergebnisse verstößt daher gegen die in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sowie der Gesetzesbegründung festgelegten Vorgaben für den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller. Dies gilt umso mehr, als das Institut die Zulassungsstudien aufgrund eines Designs ausschließt, das von der Zulassungsbehörde für die Zulassungsstudien gerade vorgeschrieben ist. So berücksichtigt das Institut die Zulassungsstudien allein deshalb nicht, weil in den Studien die Anpassung der Insulintherapie weitgehend stabil	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gehalten werden sollte. **b) Das Studiendesign wurde gemäß Vorgeben der EMA gewählt** Die EMA setzt ausweislich ihrer Guidelines das für die Studie D1690C00006 Studie durchgeführte Design für den Nachweis im Rahmen von Zulassungsstudien bei Kombinationen mit Insulin voraus: (66) *“For appropriate evaluation of both safety and efficacy of the test compound in combination with insulin, the test agent should be added in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on a reasonable dose of insulin as single therapy or in combination with another glucose-lowering agent, typically metformin or both, if stratified. Treatment groups should be balanced with respect to insulin regimens (e.g. basal only vs. basal-bolus regimen). In order to support a general claim “combination therapy with insulin”, the study population should represent a wide range of BMI and include a substantial percentage of patients with long diabetes duration (e.g. ≥ 10 year) and elderly patients to adequately reflect the whole target population. After an insulin metformin dose-stabilisation period of preferably 8 weeks, eligible patients should be randomized to receiving either the test drug or placebo for at least a total of 26 weeks. Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia). Rescue criteria*	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	should be predefined to ensure that patients will not sustain prolonged periods of poor glycaemic control.” Die Nichtberücksichtigung der Zulassungsstudien und zugleich eines Nachweises der höchsten Evidenz steht in Konflikt mit § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV und den vom Gesetzgeber festgelegten Vorgaben für den Nachweis des Zusatznutzens durch den Hersteller. Ebenfalls würde dies im Widerspruch zu den Vorgaben der EMA-Guidelines stehen, die die internationalen Standards widerspiegeln und auf die das IQWiG bezüglich der Nachweise für die Arzneimittelbewertung an anderen Stellen zurückgreift, wie beispielsweise für die Mindestdauer von Studien. (70) Unter diesem, von der EMA vorgegebenen Design zeigte der Vergleich von Insulin±OAD+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin+Placebo (inklusive Insulindosiserhöhung) innerhalb der Zielpopulation der Studie D1690C00006 nach 24 sowie nach 48 bzw. 104 Wochen eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle zugunsten der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Behandlung. Dieses Ergebnis zeigte sich unabhängig davon, ob Daten nach Ausschluss oder Einschluss der Patienten mit einer Insulindosiserhöhung und unabhängig davon, ob Daten der Studienpopulation oder der Zulassungspopulation betrachtet wurden. Gleichzeitig nahmen mit Insulin±OAD+Dapagliflozin die benötigte tägliche Insulindosis und der Blutdruck im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin ab und es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c) Übertragbarkeit des Studiendesigns der Studie D1690C00006 auf die Therapiepraxis im Anwendungsgebiet Patienten mit einem Typ-2-Diabetes, deren Blutzucker trotz hoher Insulindosen (mittlere tägliche Insulindosis ≥77 IE täglich in der Studie D1690C00006) immer noch nicht ausreichend eingestellt ist, stellen für den behandelnden Arzt häufig ein therapeutisches Problem dar, welches sich nicht nur durch eine Insulindosiserhöhung oder einen Wechsel des Insulintyps lösen lässt. (69) Es handelt sich in der Regel um Patienten mit einem langen Leidensweg (Studie D1690C00006: mittlere Typ-2-Diabetesdauer ≥13 Jahre, mittlere Dauer der Insulinbehandlung >6 Jahre), die beim Versuch eine Lebensstiländerung durchzuführen, begleitet wurden, und deren Therapie seit der Diagnosestellung mehrfach umgestellt wurde. Die Addition von Dapagliflozin ermöglicht bei diesen Patienten eine Verbesserung der Blutzuckerwerte mit einer gleichzeitigen Reduzierung der Insulindosis. Die Studie D1690C00006 wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Effekt einer Addition von Dapagliflozin zu der bestehenden Therapie mit Insulin (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu 2 oralen Antidiabetika) zu zeigen. In der Studie erhielten Patienten, welche schon seit einiger Zeit mit Insulin mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu 2 oralen Antidiabetika vorbehandelt und immer noch nicht ausreichend therapiert waren, zusätzlich Dapagliflozin oder verblieben auf ihrer Vorthera-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pie. Adjustierungen der Insulintherapie während der ersten 24 Studienwochen waren nicht verboten, sondern erfolgten nach einem strukturierten Vorgehen, das sowohl die Erfordernisse der Patienten als auch die Generierung belastbarer Evidenz gemäß den EMA-Vorgaben berücksichtigte. (66) Auch während der ersten 24-wöchigen Behandlungsperiode erlaubte das Studiendesign eine Anpassung der Insulindosis durch den Patienten an seinen individuellen Bedarf. Die Erhöhung der Ausgangsinsulin-Dosis von >10 % oder >5 IE führte zwar dazu, dass in der primären Analyse (LOCF -_last observation carried forward) diese Daten nicht berücksichtigt wurden, jedoch blieben die Patienten ganz normal in der Studie und wurden weiter beobachtet. Für die Auswertung in Rahmen der Dossiererstellung nach AMNOG wurden primär explizit die Daten mit einer Insulindosiserhöhung, berücksichtigt. Während der ersten 24 Wochen wurden in der Vergleichsgruppe häufiger Änderungen der Insulindosis aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle vorgenommen (oder die Studienbehandlung wurde abgebrochen) als in der 10 mg-Dapagliflozin-Gruppe (29,2 % der Patienten vs. 9,7 % der Patienten). Gleichzeitig nahm die mittlere tägliche Insulindosis in der Insulin (+/-OAD)-Vergleichsgruppe um 5,08 IE zu verglichen mit einer Abnahme von 1,16 IE in der Insulin+10 mg-Dapagliflozin (+/-OAD)-Gruppe ($p < 0,0001$). Bis zur 48. Woche erfolgten in der Vergleichsgruppe bei insgesamt 42,8 % der Patienten Erhöhungen der Insulindosis wegen unzureichender glykämischer Kontrolle (oder die Studien-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abbruch) versus 15,3 % bei Patienten der Dapagliflozin-10 mg-Gruppe. Bis Woche 48 nahm die benötigte Insulindosis in der Vergleichsgruppe um insgesamt 10,54 IE/Tag zu bzw. bis Woche 104 um 15,32 IE/Tag. Im Vergleich dazu kam es in der Dapagliflozin-10 mg-Gruppe zu einer Abnahme von 0,7 IE/Tag (Woche 48) bzw. 0,39IE/Tag (Woche 104). In der Studie wurde die täglich benötigte Insulindosis von den Patienten in ein Tagebuch notiert, auf dessen Basis eine Berechnung der durchschnittlichen Insulin-Tagesdosis seit dem letzten Studienbesuch erfolgte. Die in der Studie angewandte Insulintherapie spiegelt die therapeutische Realität wider. Die Patienten mit Änderungen der Insulindosis verblieben in der Studie und wurden in den Analysen im Nutzendossier explizit berücksichtigt. Sowohl die erste 24-wöchige als auch die zweite Studienphase sind deshalb zur Ableitung eines Zusatznutzens für das betrachtete Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich geeignet. **d) Zusätzlichen Auswertungen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin** Die Ausführungen des Instituts, die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie seien nicht interpretierbar, da dort ein unklarer Anteil Patienten, welche die Zulassungsbedingungen von Dapagliflozin nicht erfüllen miterfasst wurde, sind nicht nachvollziehbar.	Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.48 Z. 23ff	Das Institut schreibt: „*Bei der Betrachtung des pU der Gesamtpopulation der Studie D1690C00006 ist zu berücksichtigen, dass die gesamte Studienpopulation auch Patienten umfasst, die die Zulassungsbedingungen von Dapagliflozin nicht erfüllen (eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 bzw. mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min, Beginn der Therapie im Alter ≥ 75, Schleifendiuretika als Begleitmedikation). Angaben zum Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation der Studie D1690C00006 fehlen in Modul 4D des Dossiers. Eigene Schätzungen – auf Basis der vom pU präsentierten Häufigkeiten zu den 3 Patientencharakteristika eGFR, Alter und Schleifendiuretika – lassen einen Anteil im Bereich von 14,5 % bis 25,5 % annehmen. Dabei beruht der untere Schätzerbereich auf dem am häufigsten vorliegenden Patientencharakteristikum eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 bzw. Kreatininclearance < 60 ml/min und der obere Schätzerbereich auf einer additiven Betrachtung der Häufigkeiten aller 3 Patientencharakteristika. Es ist damit nicht sicher auszuschließen, dass ein relevanter Anteil (> 20 %) an Patienten nicht gemäß der Zulassung behandelt wurden. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit sind die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation nicht auf die Zielpopulation übertragbar.* Die Einschätzung des Instituts, dass sich der Großteil der Patienten aus der Studienpopulation von der Zielpopulation durch die eingeschränkte Nierenfunktion unterscheidet (häufigstes vorliegendes Patientencharakteristikum eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 bzw. Kreatininclearance < 60 ml/min), teilen wir. Die Schlussfolgerung, die	Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation seien nicht übertragbar, ist allerdings nicht nachvollziehbar. Der Warnhinweis für Dapagliflozin für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bezieht sich auf eine möglicherweise verminderte Wirksamkeit und ist nicht auf Verträglichkeitsgründe zurückzuführen (Fachinformation Forxiga 4.2). Dies bedeutet, dass bei der Betrachtung der Gesamtpopulation die Wirksamkeit von Dapagliflozin in der Zielpopulation unterschätzt werden kann, nicht aber überschätzt. In Ergänzung zu den Aussagen welche aufgrund der Gesamtpopulation getroffen werden können, werden im Folgendem zwei weiteren Subgruppen dargestellt – Ergebnisse für Patienten, welche sich nicht für eine Therapie mit Metformin eignen und für Patienten welche eine Kombination Insulin und Metformin erhalten haben. (71,72) **Tabelle 7 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in der Dapagliflozin-Zielpopulation inklusiver Insulindosiserhöhung – Patienten ungeeignet für eine Therapie mit Metformin** (71,72)	Der pharmazeutische Unternehmer bildet aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchsarmen, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt		Dapagliflozin + Insulin (SE / %)	Insulin mono (SE / %)	MWD / OR [95%-KI]
HbA1c in % (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-1,05 (0,0983)	-0,54 (0,0947)	-0,50 [-0,77;-0,23]
	Woche 104	-0,84 (0,1243)	-0,57 (0,1236)	-0,27 [-0,61;0,08]
Insulindosiserhöhung oder Abbruch aufgrund unzureichenden glykämischen Kontrolle (OR [95%-KI])	*Woche 24*	8 (11,4)	24 (32,3)	0,29 [0,12;0,70]
	Woche 104	15 (20,8)	43 (56,8)	0,22 [0,11;0,45]
Gesamtanzahl Hypoglykämien (OR [95%-KI])	*Woche 24*	29 (42,0)	35 (44,3)	0,91 [0,47;1,75]
	Woche 104	41 (59,4)	51 (64,6)	0,80 [0,41;1,56]
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	*Woche 24*	0	2(2,5)	0,22 [0,01;4,73]
	Woche 104	0	2(2,5)	0,22 [0,01;4,73]
Gewichtsveränderung in kg (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-1,40 (0,3643)	0,70 (0,3512)	-2,10 [-3,10;-1,10]
	Woche 104	-1,30 (0,6035)	2,05 (0,5978)	-3,35 [-5,03;-1,66]
Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥5% (OR [95%-KI])	*Woche 24*	6 (11,5)	2 (3,7)	3,44 [0,67;17,78]
	Woche 104	8 (12,5)	1 (1,3)	9,97 [1,21;81,88]
Veränderung der täglichen Insulindosis Woche 24 (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-1,82 (1,3392)	5,86 (14,355)	-7,35 [-11,05;-3,65]
	Woche 104	-5,78 (3,2012)	16,53 (3,1985)	-22,32 [-31,28;-13,36]
Anzahl Patienten mit einer Insulindosisreduktion ≥10% (OR [95%-KI])	*Woche 24*	11 (18,3)	5 (9,7)	2,65 [0,86;8,14]
	Woche 104	13 (19,3)	4 (4,9)	4,24 [1,31;13,70]
Systolische Blutdruckveränderung in mmHg (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-6,2 (1,619)	0,4 (1,573)	-5,8 [-10,3;-1,3]
	Woche 104	-8,28 (1,7898)	-2,50 (1,8434)	-5,79 [-10,88;-0,70]
Diastolische Blutdruckveränderung in mmHg (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-2,5 (0,924)	-0,9 (0,902)	-1,7 [-4,2;0,9]
	Woche 104	-5,15 (0,9757)	-0,99 (1,0105)	-4,16 [-6,93;-1,38]

Der pharmazeutische Unternehmer bildet aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt / **Dapagliflozin + Insulin (SE / %)** / **Insulin mono (SE / %)** / **MWD / OR [95%-KI]** Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (OR [95%-KI]) *Woche 24*: 44 (63,8) / 44 (55,7) / 1,40 [0,72;2,71] *Woche 104*: 49 (71,0) / 54 (68,4) / 1,13 [0,56;2,29] Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]) *Woche 24*: 7 (10,1) / 7 (8,9) / 1,16 [0,39;3,49] *Woche 104*: 11 (15,9) / 14 (17,7) / 0,88 [0,37;2,09] Gesamtrate Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]) *Woche 24*: 2 (2,9) / 2 (2,5) / 1,15 [0,16;8,38] *Woche 104*: 2 (2,9) / 3 (3,8) / 0,76 [0,12;4,66] Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI]) *Woche 24*: 4 (5,8) / 3 (3,8) / 1,56 [0,34;7,22] *Woche 104*: 6 (8,7) / 7 (8,9) / 0,98 [0,31;3,07] **Tabelle 8 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in der Dapagliflozin-Zielpopulation inklusiver Insulindosiserhöhung – Patienten mit einer Kombinationstherapie Insulin+Metformin** (71,72)	Versuchsarmen, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt		Dapagliflozin + Insulin (SE / %)	Insulin mono (SE / %)	MWD / OR [95%-KI]
HbA1c in % (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-0,98 (0,0862)	-0,30 (0,0897)	-0,69 [-0,93;-0,44]
	Woche 104	-0,89 (0,1111)	-0,38 (0,1232)	-0,51 [-0,83;-0,18]
Insulindosiserhöhung oder Abbruch aufgrund unzureichenden glykämischen Kontrolle (OR [95%-KI])	*Woche 24*	4 (5,9)	14 (22,9)	0,22 [0,07;0,70]
	Woche 104	17 (24,6)	27 (43,4)	0,44 [0,21;0,92]
Gesamtanzahl Hypoglykämien (OR [95%-KI])	*Woche 24*	32 (45,1)	28 (42,4)	1,11 [0,57;2,19]
	Woche 104	45 (63,4)	37 (56,1)	1,36 [0,68;2,69]
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	*Woche 24*	0	0	Nicht berechenbar
	Woche 104	0	0	Nicht berechenbar
Gewichtsveränderung in kg (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-1,72	-0,04 (0,3025)	-1,68 [-2,51;-0,85]
	Woche 104	-2,02 (0,5639)	0,61 (0,6324)	-2,62 [-4,29;-0,95]
Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥5% (OR [95%-KI])	*Woche 24*	3 (4,6)	2 (3,3)	1,43 [0,23;8,85]
	Woche 104	12 (16,9)	4 (6,3)	3,10 [0,95;10,18]
Veränderung der täglichen Insulindosis Woche 24 (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-2,44 (1,3099)	2,30 (1,3589)	-4,75 [-8,46;-1,03]
	Woche 104	-1,02 (4,1044)	13,41 (4,4505)	-14,43 [-26,35;-2,52]
Anzahl Patienten mit einer Insulindosisreduktion ≥10% (OR [95%-KI])	*Woche 24*	14 (21,4)	8 (12,1)	1,82 [0,70;4,70]
	Woche 104	11 (15,7)	4 (6,0)	2,80 [0,84;9,28]
Systolische Blutdruckveränderung in mmHg (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-6,3 (1,483)	-6,4 (1,536)	0,1 [-4,1;4,4]
	Woche 104	-5,22 (1,6627)	-2,22 (1,9107)	-3,01 [-8,00;1,99]
Diastolische Blutdruckveränderung in mmHg (MWD [95%-KI])	*Woche 24*	-2,7 (0,875)	-2,9 (0,906)	0,2 [-2,2;2,7]
	Woche 104	-2,20 (0,9592)	-1,82 (1,1008)	-0,38 [-3,26;2,51]

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt		Dapagliflozin + Insulin (SE / %)	Insulin mono (SE / %)	MWD / OR [95%-KI]
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (OR [95%-KI])	*Woche 24*	46 (64,8)	46 (69,7)	0,80 [0,39;1,64]
	Woche 104	60 (84,5)	57 (86,4)	0,86 [0,33;2,23]
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI])	*Woche 24*	4 (5,6)	4 (6,1)	0,93 [0,22;3,86]
	Woche 104	12 (16,9)	14 (21,2)	0,76 [0,32;1,78]
Gesamtrate Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI])	*Woche 24*	5 (7,0)	0	11,00 [0,60;202,93]
	Woche 104	6 (8,5)	4 (6,1)	1,43 [0,39;5,31]
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	*Woche 24*	4 (5,6)	2 (3,0)	1,91 [0,34;10,79]
	Woche 104	6 (8,5)	10 (15,2)	0,52 [0,18;1,51]

Die hier vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie ist Insulin+Metformin bzw. Insulinmonotherapie, bei Patienten, welche Metformin in Kombination mit Metformin nicht erhalten können.

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin+Insulin mit oder ohne weiterer Antidiabetika kann aus den Ergebnissen der Studie D1690C00006 abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass: (71)

- unter Dapagliflozin+Insulin versus Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin das HbA1c statistisch signifikant und klinisch relevant gesenkt werden kann ohne die Hypoglykämierate zu erhöhen.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• unter Dapagliflozin+Insulin versus Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin das Gewicht effizienter reduziert wird als unter der Vergleichstherapie. Nach 2 Jahren wurde unter Dapagliflozin bei signifikant mehr Patienten eine Gewichtsreduktion ≥5% nachgewiesen als bei Patienten unter einer Insulinmonotherapie. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor = Hinweis für geringen Zusatznutzen. • im Vergleich zu Insulinmonotherapie der systolische und der diastolische Blutdruck unter Dapagliflozin stärker gesenkt wird als durch die Vergleichstherapie. Dies stellt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome dar = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. • Patienten unter Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin täglich deutlich mehr Insulin zur Blutzuckereinstellung benötigen als unter Dapagliflozin+Insulin. Die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten. Die Relevanz einer Insulineinsparung wurde in der Ergänzung zur Niederschrift zur Beratungsanforderung bereits hervorgehoben. (73) Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome vor = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. **Vorgeschlagene Änderung**: Anerkennung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie begründet in einer signifikanten, zwei Jahre beobachteten HbA1c-Senkung ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate und unter Einsparung von Insulindosis sowie Gewichts- und Blutdruckreduktion.	Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.
	4. Kombinationstherapie Add-on SU	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.45 Z.16	a) **Eignung der DeFronzo Studie für den adjustierten indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff** **IQWIG Anmerkung:** *Das IQWiG führt auf, dass die 29-wöchige Studie von DeFronzo mit der Addition von Metformin zu einer unzureichenden hochdosierten Vortherapie mit Glibenclamid nicht geeignet sei, um für den indirekten Vergleich mit Dapagliflozin herangezogen zu werden. Das Institut begründet das mit der Tatsache, dass in der Studie alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form) erhielten, die höher sei als die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg/Tag.* **Position AZ/BMS:** Der Grund warum AZ/BMS überzeugt ist, dass sich die DeFronzo Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich mit der Studie D1690C00005 eignet, liegt in der Therapiesituation, in der sich die Patienten zum Einschluss in die Studie befinden. (74,75) Wie oben unter Punkt 1.2 dargelegt, führt eine Dauertherapie mit einem Sulfonylharnstoff zu einem medikamenteninduzierten Sekundärversagen des Pankreas. Dieses ist nicht primär von der Dosis des Sulfonylharnstoffs abhängig, sondern vom Vermögen des Körpers weiteres Insulin zu bilden, sodass ein Versagen schon unter niedrigen Dosen eines Sulfonylharnstoffs möglich ist. Ob ein Sekundär-	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffe durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin mit Sulfonylharnstoffen [Glibenclamid oder Glimepirid] vorliegen. Als Brückenkomparator ist die Therapie mit Sulfonylharnstoffen + Placebo gewählt worden. Auf der Dapagliflozin-Seite wurde die Studie D1690C00005 (Vergleich Glimepirid + Dapagliflozin vs. Glimepirid + Placebo) eingeschlossen. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003)

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	versagen unter 10,5 oder 15 mg Glibenclamid erfolgt, spielt also keine Rolle, wenn die Pankreaszellen ausgeschöpft sind. Dass genau diese Situation auf die Patienten in der DeFronzo Studie zutrifft, lässt sich auch aus den Daten der Studie ableiten. Die untersuchten Parameter im Sulfonylharnstoff+ Placebo-Arm der DeFronzo Studie und der Studie D1690C00005 sind vergleichbar. So wurden die mittleren HbA1c-Werte im jeweiligen Placebo-Arm der Studien leicht abgesenkt (MWD DeFronzo -0,08%, D1690C00005 -0,13%), die Patienten nahmen leicht ab (MWD DeFronzo -0,3 kg, D1690C00005 -0,62 kg), was eine erwartete Folge der Diätvorgaben ist, welche die Patienten üblicherweise in klinischen Studien bei Diabetes erhalten. Auch die Anzahl der Hypoglykämien war vergleichbar und lag bei 3,3% in der DeFronzo Studie bzw. bei 4,4% in der Studie D1690C00005. Weiterhin führt das Institut in seinen Anmerkungen auf, dass eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf nicht vorgesehen war. Dieser Aussage kann nicht gefolgt werden, denn eine Verringerung der Dosis in der Situation, in der die Wirksamkeit von der Menge funktionstüchtiger Pankreaszellen vorgegeben ist, würde keine Änderung der betrachteten Parameter mit sich bringen. Darüber hinaus haben sowohl Dapagliflozin als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin, insulinunabhängige Wirkmechanismen, sodass deren Effekte in Addition zu einem Sulfonylharnstoff, dessen Wirksamkeit nachlässt, ohne weiteres verglichen werden können, insbesondere dann, wenn die Dosis des Sulfonylharnstoffs unverändert bleibt.	sind zur Beantwortung der zu Grunde liegenden Fragestellung jedoch nicht geeignet. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid /Tag überschreitet. Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Von einer Übertragbarkeit der in der Studie beobachteten Effekte auf die zulassungskonforme Behandlungssituation kann nicht ohne weiteres ausgegangen werden. Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der DeFronzo-Studie und der Studie D1690C00005 zeigte sich für die Endpunkte „Gewichtsveränderung“ und „Blutdrucksenkung“ ein Zusatznutzen von Sulfonylharnstoff+Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff+ Metformin. Sulfonylharnstoff+Dapagliflozin senkte das Gewicht (v. a. durch Reduktion von Körperfettmasse, viszeralem und subkutanem Fettgewebe) während unter Sulfonylharnstoff+Metformin das Gewicht leicht angestiegen ist. Die signifikante mittlere Gewichtsreduktion von -2,55 kg (95%-KI: -3,41;-1,69) trägt zur erfolgreichen Diabetestherapie bei. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor, sodass sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Behandlung mit Sulfonylharnstoff+Dapagliflozin ergibt. Auch der systolische Blutdruck wurde unter Sulfonylharnstoff+Dapagliflozin stärker gesenkt (MWD [95%-KI]: -4,84 mmHg [-7,66;-2,02]), was eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome darstellt, sodass sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt. Bei der Betrachtung anderer Endpunkte (gemeinsame Betrachtung der Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“; unerwünschter Ereignisse) ergaben sich keine relevanten Unterschiede, sodass sich in der gemeinsamen Betrachtung aller Endpunkte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) **Best verfügbare Evidenz, wenn ideale Evidenz nicht vorhanden ist** Auch hier ist auf die AM-NutzenV zu verweisen, in der der Gesetzgeber bestimmt hat, dass die Nutzenbewertung gemäß den international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin und anhand der best verfügbaren Evidenz erfolgen muss. Auch wenn das Institut aus formalen Gründen die Verwendung der Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag in der Studie DeFronzo 1995 (74) als zweckmäßige Vergleichstherapie hinterfragt, führt dies im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht etwa dazu, dass ein entsprechender Nachweis gänzlich nicht erbracht ist, sondern kann höchstens zu einer Herabstufung der Aussagekraft des erbrachten Nachweises beispielsweise zu einem Hinweis eingestuft werden. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beschreibt die Ergebnissicherheit der Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen (Allg. Methoden des IQWiG), (70) also die Frage, mit welcher Sicherheit eine Aussage über das Vorhandensein eines Zusatznutzens getroffen werden kann (§ 5 Abs. 4 S. 1 2. Halbs. 5. Kap. VerfO-GBA). Im Übrigen hat der G-BA in der Vergangenheit an anderer Stelle selbst bereits mehrfach Studien für den Nachweis eines Zusatznutzens eingefordert, die Maximaldosen verwenden, selbst wenn diese Maximaldosen aufgrund entsprechender Verbote in den USA und entsprechender Warnungen für die EU nicht mehr verschrieben werden durften und daher in Deutschland im Versorgungsall-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tag nicht mehr eingesetzt wurden (so zuletzt im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung zu Escitalopram vgl. zum Sachverhalt den Beschluss des LSG Berlin-Brandenburg). (76) **Vorgeschlagene Änderung:** Die im Dossier vorgelegte Evidenz sollte wissenschaftlich bewertet und der geringe Zusatznutzen von Dapagliflozin in diesem Anwendungsgebiet anerkannt werden.	
S. 39 Z. 23ff.	**5. Bibliografische Literaturrecherche** **IQWiG Anmerkung:** *Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:* *Bei der Suche nach der Intervention wird zusätzlich nach dem Wirkstoff Glipizid gesucht, obwohl die zweckmäßige Vergleichstherapie lediglich die beiden Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid beinhaltet. Diese Ausweitung der Suche wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da sie nicht gefordert war.* *Bei der Recherche in EMBASE wurden die Referenzen, die im Documentation-type-Feld (DIMDI) den Eintrag „review“ haben, mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen. In der Literatur [19,20] wird kontrovers diskutiert, ob ein solcher Ausschluss bestimmter Publikationstypen mit einer NOT-Verknüpfung ein adäquates Vorgehen darstellt. Es ist daher fraglich, ob die Strategie in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.*	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position AZ/BMS: Aufgrund der Anmerkungen durch das IQWiG hat AZ/BMS die systematische Literaturrecherche aktualisiert und erneut durchgeführt. Auch nach Aktualisierung der Recherche konnten keine relevanten Studien zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet restriktive Monotherapie und Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen identifiziert werden. (77) **Vorgeschlagene Änderung:** Keine Änderung erforderlich.	Die erneute Recherche wurde zur Kenntnis genommen. Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da die herangezogenen Studien nicht geeignet waren, einen Zusatznutzen in den relevanten Patientenpopulationen nachzuweisen.
	6. Kostenkalkulationen • Herstellerrabatte nach §130a SGB V sind bei den Kostenberechnungen für Insulin, Sulfonylharnstoffen und Metformin nicht zu berücksichtigen, da diese in der Regel bereits durch Preissenkungen der Hersteller abgelöst wurden. • Die im Dossier dargelegten Kosten für Insulin stellen keine Überschätzung, sondern eine sehr konservative Schätzung dar. • Für die Kostenberechnung einer Insulintherapie sind neben den Blutzuckerteststreifen auch Nadeln für die Applikation sowie Lanzetten für die Blutentnahme zu berücksichtigen, da diese regelhaft zu Lasten der GKV verordnet werden müs-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.61 Z.5	sen. • Die Kosten für die aufgrund des Therapieregimes mit Dapagliflozin eingesparte Insulindosis sind zu Gunsten von Dapagliflozin zu berücksichtigen. **IQWiG Argumentation:** *Die Kostendarstellung für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin sind unvollständig, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.* **Position von AZ/BMS:** Auch für festbetragsgeregelte Substanzen kann nach §130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt anfallen. Diese Rabatte können jedoch durch Absenkungen des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers abgelöst werden oder ganz entfallen, wenn der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens um 30% niedriger als der jeweils gültige Festbetrag ist. Entscheidend ist hier der in der Lauertaxe dargestellte Rabatt, der die durch Preisabsenkungen abgelösten Rabatte aktuell darstellt [Screenshots zur Preisinformation Glibenclamid, Glimepirid und Metformin, Lauertaxe, 2013; 77]. Für die Glibenclamid- und Metformin-haltigen Produkte weist keines der verfügbaren Produkte	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2013). Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen Rabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V aus. Bei dem Wirkstoff Glimepirid weisen 17 von 20 Fertigarzneimitteln ebenfalls keinen Rabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V aus (Basis: jeweils größte Packungsgröße). Der Rabatt der drei Produkte, die noch einen Rabatt ausweisen, liegt dabei unterhalb des gesetzlichen Rabattanteils von 10%, somit ist dieser Rabatt zumindest teilweise abgelöst worden. Ähnliches trifft auch auf die Insuline zu: die Rabatte gemäß §130a wurden in der Mehrzahl der Fälle durch Preissenkungen abgelöst. Berücksichtigt man die größten Packungen der verschiedenen im Handel befindlichen Darreichungsformen von kurzwirksamen Insulinen und Verzögerungsinsulinen, sind derzeit 20 von 33 Produkten ohne Rabatt nach §130a SGB V gelistet [Screenshots zur Preisinformation Insulin]. (78) Errechnet man aus den Produkten einen durchschnittlichen Rabatt der Humaninsuline nach §130a SGB V, ergibt sich ein Wert von 3,11 € (bzw. 3,07 % in Bezug auf den gesetzlichen VK) [eigene Berechnung auf Basis Lauertaxe]. (79) Im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Linagliptin [(80) führt der G-BA einen Rabatt in Höhe von 6,22 € nach §130a SGB V (bzw. 6,95 % in Bezug auf den gesetzlichen VK) an. Dies gilt lediglich für das Arzneimittel BERLINSULIN H Normal Pen Injektionslösung (pU: Berlin Chemie). Für das preisgleiche Arzneimittel INSUMAN Rapid 100 I.E./ml Patrone Zylinderampullen (pU: Sanofi	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.61 Z.7	Aventis) fällt dagegen kein Herstellerrabatt nach §130a SGB V an. Die Darstellung des G-BA im Nutzenbewertungsbeschluss zu Linagliptin stellt damit eine Unterschätzung der Kosten der Therapie mit NPH- oder Mischinsulin dar. Zusammenfassend fällt für die überwiegende Mehrheit der in Frage kommenden Produkte kein Rabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V an. Bei der Kostenberechnung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dieser Rabatt daher nicht anzurechnen. **IQWiG Argumentation:** *Darüber hinaus gibt der pU zwar an, für jeden Wirkstoff die größte Packung ausgewählt zu haben; dies trifft für die Insulinpackung jedoch nicht zu. Allerdings sind die Kostenangaben in ihrer Größenordnung plausibel, auch wenn eine leichte Überschätzung vorliegt.* **Position von AZ/BMS:** Bei der Darstellung der Kosten für Insulin im Nutzendossier zu Dapagliflozin handelt es sich um eine sehr konservative Schätzung. Das IQWiG merkt richtig an, dass für den Wirkstoff Insulin nicht die größte Packungsgröße angewendet wurde. Allerdings ist die verwendete Darreichungsform (hier: Insuman Rapid 40) in Bezug auf die Tagestherapiekosten die günstigste Darreichungsform, obwohl sie nicht die größte Packungsgröße darstellt.	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.61 Z.14	Mittlerweile hat auch der G-BA die Kostenberechnung für Insulin in einem Beschluss beschrieben. (80) Der G-BA gibt hier Jahrestherapiekosten für Insulin von 373,35 € bis 746,69 € an (die Spanne ergibt sich dabei aus zwei verschiedenen, körpergewichtsbezogenen Dosierungen). Die im Nutzendossier von AZ/BMS beschriebenen 738,70€ - die sich an der DDD für Insulin orientieren – liegt hier innerhalb der angegebenen Spanne. **IQWiG Argumentation:** *Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.* **Position von AZ/BMS:** Dieses Vorgehen des IQWiG zur Relevanz und zum Einschluss von Kostendaten steht im Widerspruch zu den Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV für die Berücksichtigung der maßgeblichen Kosten. (42) Dieser lautet wie folgt: *„Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden*	Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der An-

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kosten anzugeben. Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Maßgeblich sind die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“ Der G-BA hat diese Vorgaben wortgleich in § 9 Abs. 7 Satz 4 5. Kap. seiner Verfahrensordnung übernommen. Für die Frühe Nutzenbewertung konkretisieren sowohl die AM-NutzenV als auch die VerfO-G-BA den Begriff der Arzneimittelkosten damit ausdrücklich als „direkte Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum“. Maßgeblich sind hierbei die „den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten“. Notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen sind dabei zu berücksichtigen, wenn diese im Regelfall bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen entstehen. Die grammatikalische Auslegung dieser Vorgaben zeigt, dass die Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie die Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung für die Feststellung der Kosten für Insulin zu berücksichtigen sind. Hierbei	wendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt wurden. Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu den Nutzenbewertugen bei den Wirkstoffen, bei denen regelhaft Unterschiede bei den notwendigen Verord-

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handelt es sich nämlich um Kosten für notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen, die bei Anwendung von Insulin regelhaft entstehen. Diese Regelung fordert auch nicht, wie das IQWiG zu Unrecht annimmt, dass sich die Kostenunterschiede aus der Fachinformation selbst ergeben müssen, sondern, dass „bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation“ entstehende Kostenunterschiede zu berücksichtigen sind. Wird Insulin entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen angewendet, entstehen zusätzliche Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung. Auch die teleologische Auslegung spricht für die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Applikations- und Blutzuckertestkosten im Rahmen der Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der Insulintherapie. Augenscheinlich bezweckt die Regelung, sämtliche Kostenunterschiede, die für die Gesetzliche Krankenversicherung regelhaft mit der Anwendung der Arzneimitteltherapien verbunden sind, abzubilden. Dahinter steht der Gedanke einen genauen Kostenvergleich zu ermöglichen, welcher auch die unmittelbaren Begleitkosten der Therapien berücksichtigt, um die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu bemessen. Auch die Rechtsprechung hat hierzu jüngst noch einmal ein umfassendes Verständnis der Kosten einer Arzneimitteltherapie angemahnt, weil das Ziel der Einsparung von Arzneimittelkosten kein Selbstzweck an sich sei, sondern Teil des übergeordneten Zieles, die Gesamtkosten der Gesetzlichen Krankenversicherung möglichst niedrig zu halten. (76)	nungen sonstiger Leistungen entstehen, berücksichtigt. So wurden Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert aufgenommen. Jedoch bestehen bei der Anwendung entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bei Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ((Metformin + Humaninsulin; ggf. nur Humaninsulin) nicht regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme, weshalb zusätzliche GKV- Leistungen wie Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln bei dem zu bewertenden Arzneimittel nicht zu berücksichtigen sind.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Damit verkennt das IQWiG die Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV. (42) Weder das IQWiG noch der G-BA sind befugt, den Wortlaut der AM-NutzenV dahingehend einzuschränken, dass selektiv nur solche Kosten Berücksichtigung fänden, die die Fach- und Gebrauchsinformationen bei Insulin explizit vorsehen. So kommt das Institut zu dem sachfremden Ergebnis, dass Kosten für die zur Insulin-Applikation zwingend notwendige Einmalnadel sowie für die bei der Insulintherapie notwendige Blutzuckermessung nicht zu berücksichtigen seien, ohne die eine Insulintherapie aber gar nicht durchgeführt werden kann. Dieses Vorgehen führt zu einem Missverhältnis in der Abbildung der den Krankenkassen bei der Insulintherapie tatsächlich entstehenden Kosten. Selbst wenn man unter Übergehung des Wortlautes und des Zwecks des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, für die Bemessung der Jahrestherapiekosten nur solche Kosten für die Insulintherapie berücksichtigte, die sich aus der Fachinformation selbst ergeben, steht die Bewertung des IQWiG im Widerspruch zu dem Inhalt der Fach- und Gebrauchsinformationen der im Markt befindlichen Insuline. Anders als es das Institut feststellt, weisen diese für die Insulininjektion sehr wohl auf die Einmalverwendung der Nadeln hin und setzen die Möglichkeit voraus, dass der Patient seinen Blutzucker messen kann. So wird in allen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Insulin auf einen einmaligen Gebrauch der Nadeln verwiesen: Bei Injektionslösungen wird der Einmalgebrauch aufgrund der Mög-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lichkeit, lang- und kurzwirksames Insulin in eine Injektion aufzuziehen und gemeinsam zu applizieren, nur umschrieben (Fach- und Gebrauchsinformation Insuman® Basal 40 I.E.). (81) Bei Patronen wird auf den Pen-Hersteller verwiesen, der einen einmaligen Gebrauch der Nadeln angibt. Darin heißt es explizit: (82) *„Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers verwendet werden“* In den Gebrauchsanweisungen der Pens heißt es sodann (Kurzbedienung TactiPen®, (83), Kurzbedienung ClikStar®, (84), sowie die Hinweise zur Handhabung des Insuman® Basal SoloStar (85)): *„Verwenden Sie vor jedem Gebrauch eine neue Nadel“* Bei Pens wird eine neue, sterile Nadel in den Fach- und Gebrauchsinformationen explizit erwähnt (Insuman® Basal SoloStar® 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen): (85) *„Injektionsnadeln sind nicht in der Packung enthalten“, „für jede Injektion muss eine neue sterile Nadel verwendet werden“* *bzw.* *„Verwenden Sie für jede Injektion eine neue sterile Nadel“*	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch die Möglichkeit der Blutzuckermessung wird in den Gebrauchsinformationen vorausgesetzt (Gebrauchsinformation Insuman® Basal 40 I. E./ml, S. 4, 6, 11, 12, (81); vgl. auch die Gebrauchsinformation zu Insuman Basal SoloStar 100 I. E./ml, (85), sowie Gebrauchsinformation zu Insuman Basal 100 I. E./ml, Injektionssuspension in einer Patrone; (82)): *„Für die Gesundheit Ihres Kindes ist es wichtig, dass Ihre Blutzuckerwerte besonders sorgfältig überwacht und Unterzuckerungen (Hypoglykämien) vermieden werden.“* *„Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt [...] ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren [...] müssen“* *„Kontrollieren Sie häufig Ihren Blutzucker. Grundsätzlich müssen Sie zur Vermeidung einer Unterzuckerung mehr essen und Ihren Blutzucker überwachen.“* *„Bestimmen Sie Ihren Blutzucker und untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketonkörper, sobald eines der oben genannten Zei-*	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	chen auftritt.“ *„Erforderlichenfalls können Ihnen häufigere Blutzuckerkontrollen helfen, leichte Unterzuckerungen zu entdecken, die Sie sonst übersehen hätten. [...] Es ist ratsam, möglichst gleich nach der Einnahme von Zucker den Blutzucker zu bestimmen, um sich zu vergewissern, dass wirklich eine Hypoglykämie vorliegt.“* Der G-BA hat im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Linagliptin bereits Kosten von Blutzuckerteststreifen berücksichtigt. (80) Es ist umso verwunderlicher, dass das Institut in Kenntnis der Akzeptanz von Blutzuckerteststreifen durch den G-BA dies in der vorliegenden Dossierbewertung von Dapagliflozin nicht berücksichtigt. Anzumerken ist hierbei, dass nicht das kostengünstigste Produkt, sondern der mit der Gesetzlichen Krankenversicherung vereinbarte erstattete Betrag Grundlage der Kostenberechnung sein sollte. Darüber hinaus fehlen noch Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie für Lanzetten zur Blutentnahme für die Blutzuckermessung. Der Antragsteller verweist auf die Angaben zu Verbrauch und Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung im Nutzendossier und bittet um Berücksichtigung.	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 60 Z.24	**IQWiG Argumentation:** *Weiterhin zieht der pU die Kosten für den Inuslindosisunterschied (-11,78 IE für die Teilpopulation D1 und -7,49 IE für die Teilpopulation D2) von den Jahrestherapiekosten ab. Der pU führt als Begründung an, dass in den Behandlungsarmen inklusive Dapagliflozin in der Studie 1690C00006 nach 48 Wochen durchschnittlich -11,78 IE Insulin bzw. -7,49 IE Insulin weniger appliziert wurden. Dieser Abzug kann nicht nachvollzogen werden.* **Position von AZ/BMS:** Die Studie 1690C00006 ist als valider Beleg für die Insulindosisunterschiede zu berücksichtigen. Der Wortlaut der AM-NutzenV (42) kann nicht dahingehend eingeschränkt werden, dass selektiv nur solche Kosten Berücksichtigung fänden, die die Fach- und Gebrauchsinformationen explizit vorsehen. Diese Regelung fordert gerade nicht, dass sich die Kostenunterschiede aus der Fachinformation selbst ergeben müssen, sondern, dass „*bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation*“ entstehende Kostenunterschiede zu berücksichtigen sind. Wird Dapagliflozin in Kombination mit Insulin entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen angewendet, entstehen geringere Kosten aufgrund der im Therapieregime mit Dapagliflozin einge-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sparten Insulindosis. Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind diese Kostenunterschiede für die Feststellung der Kosten zu berücksichtigen sind. Hierbei handelt es sich nämlich um Kosten für notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen die bei Anwendung der Kombinationstherapien regelhaft entstehen. **Vorgeschlagene Änderungen:** Die Rabatte gemäß §130a Abs. 3a sind nicht auf die vorliegenden Kostenberechnungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Glimepirid, Glibenclamid, Metformin und Insulin anzuwenden. Bei der Insulingabe sind die durch die regelhafte Anwendung von Injektionsnadeln entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Neben den Kosten der Teststreifen für die Blutzuckerselbstmessung sind auch die Kosten der Lanzetten für die Blutentnahme einzubeziehen. Bei Kostenberechnungen für Hilfsmittel darf analog zu den Kosten für Arzneimittel nicht nur das günstigste Produkt, sondern der vereinbarte Erstattungsbetrag angerechnet werden. Die Kosten für die aufgrund des Therapieregimes mit Dapagliflozin eingesparte Insulindosis (-7,49 IE für die Teilpopulation Insulin-Monotherapie und -7,2 IE für die Teilpopulation Insulin + Metformin) sind im Rahmen der Jahrestherapiekosten, wie bereits in Modul 3D dargestellt, zu Gunsten von Dapagliflozin zu berücksichtigen.	
	7. Epidemiologie	Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.62 Z.1	• Die geringfügigen Unterschiede zwischen den Dossiers für Linagliptin und Dapagliflozin lassen sich aus unterschiedlichen Arztgruppenstichproben erklären. **IQWiG Argumentation:** *Für die IMS-Daten wird die vorhandene statistische Unsicherheit weder ausgewiesen noch diskutiert. Im Hinblick auf das Dossier von Linagliptin aus dem Jahr 2011 ist darauf hinzuweisen, dass sich eine Inkonsistenz über die Zahl l der hochgerechneten diagnostizierten Typ-2-Diabetiker auf Grundlage der IMS Disease Analyzer-Studie zeigt (5 544 337 im Dossier Linagliptin versus 6 639 196 im zu bewertenden Dossier). Der Unterschied lässt sich nur zum Teil durch den unterschiedlichen Bezugszeitraum erklären (November 2009 bis Oktober 2010 im Dossier Linagliptin versus 2011 im zu bewertenden Dossier).* **Position von AZ/BMS:** Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Forxiga® in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommt, wurden für das Nutzendossier Daten aus dem Intercontinental Marketing Services (IMS®) Disease Analyzer ausgewertet. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (HAPI) sowie von Diabetologen eingeschlossen. Die Daten wurden im Zeitraum von Ja-	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nuar 2001 (für longitudinale Analysen) bis Dezember 2011 erhoben, für Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.639.196 Patienten mit Typ-2-Diabetes. Eine Abweichung zu der im Linagliptin Nutzendossier aufgeführten Prävalenz des Typ-2-Diabetes (5.544.337 Patienten), ergibt sich durch den unterschiedlichen Betrachtungszeitraum (November 2009 bis Oktober 2010 im Nutzendossier Linagliptin versus Dezember 2010 bis November 2011 im Nutzendossier Dapagliflozin). Darüber hinaus wurden im Linagliptin Nutzendossier ausschließlich Daten von hausärztlich tätigen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten – aber keine Diabetologen – zur Bestimmung der Zielpopulation herangezogen. Der G-BA gibt in seinem Beschluss zu Linagliptin für die Zweifachkombinationstherapie Linagliptin als Add on zu Metformin eine Zielpopulation von 634.600 Patienten an. Die im Forxiga® Nutzendossier angegebene Zielpopulation für die Zweifachkombinationstherapie Dapagliflozin als Add on zu Metformin liegt mit 468.707 Patienten unterhalb dieser Größenordnung, aufgrund des Ausschlusses von Patienten über 75 Jahren und dem Ausschluss von Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine Änderung erforderlich.	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14 Z.32	**8. Weitere Indikationsgebiete für Dapagliflozin** **IQWiG Argumentation:** *Die vom pU betrachteten Indikationsgebiete (Kodierungen A bis D) decken nicht das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin ab. So sind neben den vom pU angeführten Indikationsgebieten auch Kombinationen mit weiteren oralen Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga zugelassen. Darüber hinaus schließt die Zulassung auch die Anwendung von Dapagliflozin in der oralen Dreifachkombination nicht aus. Hierfür legt der pU jedoch keine Daten vor und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.* **Position AZ/BMS:** **a) Zugelassene Kombinationen von Dapagliflozin** Laut Fachinformation für Forxiga wird bei der Kombinationstherapie auf die Fachinformationsabschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 in Bezug auf die verfügbaren Daten zu verschiedenen Kombinationen aus klinischen Studien verwiesen. (24) Dies war auch bereits beim Beratungsgespräch bekannt, in dem die zweckmäßigen Vergleichstherapien vom G-BA vorgegeben wurden. Auf Basis der verfügbaren Evidenz für Dapagliflozin wurden im Beratungsgespräch die vier Indikationsgebiete durch den G-BA vorgegeben, die im Dossier von	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AZ/BMS enthalten sind. **b) Kombination mit GLP-1-Analoga** Hier ist festzustellen, dass GLP-1-Analoga nicht zu den oralen Antidiabetika zählen, die Darreichungsform ist in diesem Fall eine subkutane Injektion. **c) Kombination mit DPP4-Inhibitoren** Zu einer Kombination mit DPP4-Inhibitoren lagen zum Zeitpunkt der Dossierabgabe keine Informationen vor, sie sind auch derzeit nicht Bestandteil der Fachinformation. **d) Dreifach-Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika** Zu einer Dreifach-Kombination mit anderen Antidiabetika lagen zum Zeitpunkt der Dossierabgabe keine Informationen vor, sie sind auch nicht Bestandteil der Fachinformation. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine Änderung erforderlich.	

Literaturverzeichnis

(1) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascualr Events (DECLARE-TIMI58). 2013; Available at: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534?term=dapagliflozin&recr=Open&rank=7&submit_fld_opt=. Accessed 04/04, 2013.

(2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ticagrelor, vom 15. Dezember 2011. 2012 06/19.

(3) BMG. Amtliche Begründung des BMG zum Verordnungsentwurf zu § 5 Abs. 3 AM-NutzenV vom 06.12.2010, S. 17. 2010 12/06.

(4) Deutscher Bundestag. BT-Drs. 17/2413, S. 21. 2010 07/06.

(5) Nicht S. Zur Relevanz der Zulassungsstudien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Dierks+Bohle Rechtsanwälte. 2013 28.03.2013.

(6) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Studienberichte zur Studie D1690C00004. „A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone". 2010 16.09.2010.

(7) EMA. Assessment report for Forxiga. Procedure No. EMEA/H/C/002322. 2012 18.09.2012.

(8) IMS. Midas database 2013. Verordnungen von Sulfonylharnstoffen in ausgewählten Ländern. 2013.

(9) GKV-Spitzenverband. Beschlussübersicht FB-Gruppen. 2013 01/01.

(10) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung: Gemeinsamer Bundesausschuss fasst neue Beschlüsse zur Festbetragsgruppenbildung und ebnet Weg für weitere Einsparungen im Arzneimittelsektor. 2005 16.11.2005.

(11) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. 2008 04/10.

(12) Europäische Kommission. Richtlinie 91/507/EWG. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr L 270/32 vom 26.9.1991. 1991 09/26.

(13) AMS. Update Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT), die Glipizid mit Glibenclamid und/oder Glimepirid vergleichen. 2013.

(14) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. A 52-Week International, Multi-center, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2

Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone (D1680C00001). 2010.

(15) AstraZeneca. A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy (D1680L00002). 2012 10/03.

(16) AMS. Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT) die über den Brückenkomparator Metformin und Saxagliptin einen indirekten Vergleich zwischen Glipizid und Glibenclamid bzw. Glimepirid erlauben. 2013.

(17) Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist +, Gause-Nilsson I, for tD. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int.J.Clin.Pract. 2010 11/01;64(12):1619-1631.

(18) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Studie D1680C00001 – Liste der schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Patienten ≥65 Jahre. 2013 03.04.2013.

(19) IQWiG. Projekt A12-11 Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung). 2012 12/03.

(20) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). 2013.

(21) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes,Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N.Engl.J.Med. 2008 06/12; 2013/03;358(24):2545-2559.

(22) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the american diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). Diabetologia 2012 /;55(6):1577-1596.

(23) Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-GARCIA S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011 /;34(9):2015-2022.

(24) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Forxiga© 5/10 mg Filmtabletten. 2012 11.

(25) Sanofi-Aventis. Fachinformation Amaryl©. 2011 06.

(26) Stada. Fachinformation Glibenclamid STADA© 3,5 mg Tabletten. 2010 03.

(27) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Zusatzauswertungen zur Studie D1690C00004 in der Zielpopulation. 2012.

(28) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Zusatzauswertungen zur Studie D1690C00004. 2013.

(29) BAEK, KBV, AG dW. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes, Langfassung, Konsultationsfassung, Version 1.0, 29. August 2012, AWMF-Register:Nr.: nvl-001g. 2012 08/29.

(30) Matthaei S, Bierwirth R, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64.

(31) The ADVANCE CG. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N.Engl.J.Med. 2008 06/12; 2013/03;358(24):2560-2572.

(32) IGWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
IGWiG-Berichte - Nr. 152. IQWiG-Berichte 2013 13.02.2013;152:48-48.

(33) BMG. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) vom 23.6.2009, Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 35, S. 1542-1569, ausgegeben zu Bonn am 29. Juni 2009. 2009 06/26.

(34) IQWiG. Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
IQWiG-Berichte Nr. 152. 2013 15.02.2013(152).

(35) Carnethon MR, De Chavez PJD, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. J.Am.Med.Assoc. 2012 2012/08;308(6):581-590.

(36) Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. The Association Between BMI Measured Within a Year After Diagnosis of Type 2 Diabetes and Mortality. Diabetes Care 2012 11/08.

(37) Sjöström L. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012 01/04;307(1):56-65.

(38) Lean M,E. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet.Med. 1990;7(3):228-233.

(39) Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Never-Smoking Overweight US White Women Aged 40- 64 Years. Am.J.Epidemiol. 1995 06/15;141(12):1128-1141.

(40) IQWiG. Projekt A05-05A: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009 01/26.

(41) IQWiG. Projekt A05-23: Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. 2007 09/17.

(42) BMG. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung). BGBl 2010 Teil 1 2010;Nr. 68:2324-2328.

(43) Arnardottir A,H., Haaijer-Ruskamp, al e. ICPE 2012 Abstracts No. 605. Agreement in Balancing Benefit and Risk of New Drugs between Patients and Regulators. Pharmacoepidemiol.Drug Saf. 2012;21 (Suppl. 3):284.

(44) Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. Curr.Med.Res.Opin. 2011 10/10; 2013/03;27(11):2175-2183.

(45) Khan H, Coyle F,M., Chowdhury T,A. Patients' preference for subsequent therapy following secondary failure of metformin and sulphonylurea. Pract Diab Int 2009 09/01;26(7):282-284.

(46) Matza L,S., Boye K, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr J, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Quality of Life Research 2007;16(7):1251-1265.

(47) Mohamed A, al e. The avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in sweden and germany: a patient preference study. Value in Health 2012;15(7):A505.

(48) Mühlbacher C, Juhnke C, Bethge S, Kaczynski A. Zielkriterien der medikamentösen Therapie des Diabetes Typ II: Eine Analyse der Patientenperspektive mit dem Analytic Hierarchy Process und dem Best-Worst Scaling. 2013.

(49) AkdÄ.
Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Arzneiverordnung in der Praxis 2009;36(Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen).).

(50) IQWiG.
Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Vorbericht
Auftrag V09-04 2011 21.03.2011.

(51) Mancia G. Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Outcomes: Past, Present, and Future. Am.J.Cardiol. 2007 2007/08;100(3 SUPPL.):S3; S9.

(52) Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. Br.Med.J. 2000 2000/08;321(7258):412-419.

(53) Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br.Med.J. 1998 1998/09;317(7160):703-713.

(54) Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. Cardiovasc.Diabetol. 2010 2010/09;9.

(55) Deutsche Hochdruckliga e.V. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie:
Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. 2011.

(56) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, Therapiehinwiese Vildagliptin. BAnz 2009 24.04.2009(62):1514-1514.

(57) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, Therapiehinwiese Sitagliptin. BAnz 2008 29.07.2008(112):2746.

(58) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. 2010.

(59) Lecomte P. Diabetes in the elderly: considerations for clinical practice. Diabetes Metab. 2005 12/31;31:5S105-5S111.

(60) Rinnert K. IV -10.7.1 Diabetes und Arbeit, 43. Ergänzungslieferung 09/2006. In: Konietzko, editor. Handbuch der Arbeitsmedizin; 2006. p. 1-40.

(61) Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on (beta)-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. Diabetes 2011 /;60(5):1552-1560.

(62) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. N.Engl.J.Med. 2006 12/07; 2013/03;355(23):2427-2443.

(63) Van Der Hooft CS, Sturkenboom MCJM, Van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations: A nationwide study in The Netherlands. Drug Saf. 2006 2006/;29(2):161-168.

(64) Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: A German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012 /;35(5):972-975.

(65) Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfutzner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc.Dis.Res. 2013 Jan 4.

(66) EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 05/12.

(67) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Studienberichte zur Studie MB102013 „ A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise". 2011 31.03.2011.

(68) Holman RR, Cull CA, Fox C, Turner RC. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. Br.Med.J. 1995 1995/;310(6972):83-88.

(69) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Studienberichte zur Studie D1690C00006. „ A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on insulin. 2010.

(70) IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011, S.43. 2011 09/23.

(71) AMS. Analyse zum medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin für das Anwendungsgebiet Add-on zu Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage der direkt vergleichenden Studie D1690C00006. 2013 03.04.2013.

(72) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Zusatzauswertungen zur Studie D1690C00006. 2013.

(73) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ergänzung der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2011-B-035
Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2012 28.03.2012.

(74) Defronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. NEW ENGL.J.MED. 1995 1995/08;333(9):541-549.

(75) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Studienberichte zur Studie D1690C00005: A 24-Week, International, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Therapy Alone. 2010 18.03.2010.

(76) Landessozialgericht Berlin-Brandenburg. Az. 1.1 KR 184/11 ER. 2011 06.12.2011.

(77) AMS. Update Bibliografische Literaturrecherche zur Suche RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff
Identifikation placebokontrollierter, randomisierter Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff-Monotherapie (Recherche 1 für Anwendungsgebiet A) bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff (Recherche 2 für Anwendungsgebiet C) 2013 03.04.2013.

(78) Lauertaxe. Screenshots zur Preisinformation von Glibenclamid, Glimepirid, Insulin und Metformin. 2013 02/15.

(79) AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. Eigene Berechnungen auf Basis der Lauertaxe. 2013 02/15.

(80) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen) - Linagliptin vom 21.02.2013. 2013 02/21.

(81) Sanofi-Aventis. Fach- und Gebrauchsinformation Insuman© Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche. 2012 07.

(82) Sanofi-Aventis. Fach- und Gebrauchsinformation Insuman© Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. 2012 07.

(83) Sanofi-Aventis. Kurzbedienungsanleitung TactiPen© (deutsch). 2013 03/04.

(84) Sanofi-Aventis. Kurzbedienungsanleitung ClikStar©. 2010 05.

(85) Sanofi-Aventis. Fach- und Gebrauchsinformation Insuman© Basal SoloStar© 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. 2012 07.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1). Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2). Die Klasse der Gliflozine soll die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 erweitern. Als erster Vertreter wurde Dapagliflozin Ende 2012 in Deutschland in den Markt eingeführt. Es ist ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führt und durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt. Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit/Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen einschließlich Insulin. Dapagliflozin zeigte in den Zulassungsstudien – allein und in Kombination mit anderen Antidiabetika – eine stärkere Senkung des HbA_{1c} als Placebo. Dapagliflozin führte in der Add-on-Therapie zu einer moderaten, in der Monotherapie zu keiner Gewichtsreduzierung. Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Angaben zur Mortalität und Langzeitsicherheit. Das Hypoglykämierisiko unter der Monotherapie mit Dapagliflozin ist auf Placeboniveau, in der Add-on-Therapie mit Sulfonylharnstoffen (SH) oder Insulin führt es zu höheren Hypoglykämieraten als Placebo. Bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten traten im Vergleich zu Placebo Genital- und Harnwegsinfektionen häufiger auf. In den vorliegenden klinischen Studien traten bei den mit Dapagliflozin behandelten Patienten bösartige Blasen- und Brusttumoren häufiger auf als unter Placebo. Im Rahmen eines von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geforderten Risk Management Plans muss der Hersteller weitere Studiendaten vorlegen und eine epidemiologische Studie zur Beurteilung der Inzidenz von Tumoren durchführen. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können (3).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, Seiten 16–19, Seiten 42–51	**<u>Eingeschlossene Studien</u>** Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat neben Studien mit der Prüfung auf Überlegenheit auch solche mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit vorgelegt. Durch ein „Non-inferiority“-Studiendesign kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden. *<u>Endpunkte</u>* Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA_{1c}-Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt; sein prädiktiver Wert für patientenrelevante Endpunkte ist nicht ausreichend validiert und für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht ausreichend (4). Hierfür sind Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, mikrovaskulären Schäden und Gesamtmortalität notwendig.	Die Argumente wurden berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vergleichstherapien</u> Kodierung B: In zwei Studien zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei Patienten mit unzureichender Kontrolle unter Metformin wurde Dapagliflozin mit Placebo verglichen (5–7). Diese Studien sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da weitere Optionen in Kombination mit Metformin vorhanden sind – z. B. Humaninsulin. In einer Studie, die vom pU zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei ungenügender Kontrolle unter Metformin vorgelegt wird, wurde Dapagliflozin mit Glipizid verglichen. Glipizid steht aber auf dem deutschen Markt nicht zur Verfügung. Der pU konnte den Nachweis der Äquivalenz von Glipizid mit der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) (Glibenclamid, Glimepirid) nicht erbringen. Die AkdÄ schließt sich dieser Bewertung an, weist aber auf ihre Aussagen unter „Zweckmäßiger Vergleichstherapie“ (Kodierung A)“ hin. Kodierung C: Zur Bewertung der Kombination von Dapagliflozin plus SH legt der pU nur eine Studie mit Dapagliflozin plus SH gegenüber Dapagliflozin plus Placebo vor (8). Diese ist wegen des Placebo-Vergleichs ungeeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens. Der pU nutzt sie aber für einen indirekten Vergleich gegenüber Metfor-	Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Die vorgelegten vergleichenden Studien mit dem Wirkstoff Glipizid wurden für die vorliegende Nutzenbewertung bewertet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffe durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin mit Sulfonylharnstoffen [Glibenclamid oder Glimepirid] vorliegen. Die auf der Seite der Vergleichstherapie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbewertung Nr. 2.5, Seiten 19–21	min. Auch für einen indirekten Vergleich scheint diese Studie ungeeignet, da Glimepirid kein SH mit nachgewiesenem Nutzen bzgl. patientenrelevanter Endpunkte darstellt (siehe oben unter ZVT). Kodierung D: Zur Bewertung der Kombination von Dapagliflozin plus Insulin (plus 0–2 orale Antidiabetika) hat der pU drei Studien vorgelegt, in denen diese Kombination gegen Insulin plus Placebo (unter Beibehaltung der Therapie mit den zuvor eingesetzten 0–2 oralen Antidiabetika)	eingeschlossenen Studien (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) sind zur Beantwortung der zu Grunde liegenden Fragestellung jedoch nicht geeignet. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid /Tag überschreitet. Die Studiendauer der Goldstein 2003 erfüllte nicht das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Eine Studiendauer von 18 Wochen ist zu kurz, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Die oben genannten Studien können nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Die Argumente wurden berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verglichen wird (9;10). In den Vergleichen mussten die Dosierungen von Insulin und den 0–2 oralen Antidiabetika (bis auf einen Toleranzbereich und in Notsituationen) konstant gehalten werden. Das Vorgehen entspricht nicht den Leitlinienempfehlungen, vor allem für die Insulintherapie. **<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Die AkdÄ weist explizit daraufhin, dass das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Dapagliflozin dazu führt, dass Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Schadens von Dapagliflozin nicht bewertet werden. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzial von Dapagliflozin – vermehrte Harnwegsinfekte, reduzierte oder fehlende Wirksamkeit bzw. Kontraindikation bei Niereninsuffizienz sowie das potenzielle Risiko für Brust- und Blasenkrebs – hätte Dapagliflozin auch in die Kategorie „geringerer Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie“ (AM-NutzenV) eingestuft werden können. **<u>Fazit</u>** Auf der Basis der vom pU vorgelegten Studiendaten und der Methoden des IQWiG – relevante Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor – stimmt die AkdÄ der Bewer-	Die in den relevanten Patientenpopulationen vorgelegten Studien waren nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen oder möglichen geringeren Nutzen von Dapagliflozin gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien abzuleiten.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tung des IQWiG in allen vier Indikationsgebieten (Kodierungen A–D) zu.	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.

2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Kurzfassung Version 1.0, 13. März 2013. Zuletzt geprüft: 4. April 2013.

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Neue Arzneimittel 2013-02 vom 28. Februar - Dapagliflozin. Neue Arzneimittel 2013-02 vom 28. Februar 2013.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.

5. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al.: Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1020-1031.

6. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al.: Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11: 43.

7. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al.: Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 2223-2233.

8. AstraZeneca GmbH: A 24-Week, International, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Therapy Alone Report for the first 24-week treatment period. :http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00005. Study Code D1690C00005, Edition Number 2. Stand: 7. September 2012, zuletzt geprüft: 4. April 2013.

9. U. S. Food and Drug Administration: Dapagliflozin BMS-512148: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM264314.pdf. Stand: 19. Juli 2011. Zuletzt geprüft: 4. April 2013.

10. Wilding JP, Woo V, Soler NG et al.: Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156: 405-415.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	21.03.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung des SGLT-2 Inhibitors Dapagliflozin zu dem Ergebnis, dass es für diese Substanz in keiner Indikation einen Beleg für einen Zusatznutzen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes gibt (1).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen von Dapagliflozin. Die DDG sieht bei der neuen Substanzklasse der SGLT-2 Inhibitoren einen in den Studien nachgewiesenen Vorteil die Patientensicherheit betreffend, da Dapagliflozin, als erster zugelassener Vertreter dieser neuen Substanzklasse, kein eigenes Hypoglykämierisiko aufweist und somit für Patienten mit dem Therapieziel Hypoglykämievermeidung eine wichtige Behandlungsoption bietet. Die DDG hält es nach der gegenwärtigen Datenlage für gesichert, dass Hypoglykämien, eine schwere, potentiell tödliche Komplikation, unter SGLT-2 Inhibitoren erheblich seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen (2-6). Dieser Unterschied ist ein substanzieller Zusatznutzen für Patienten mit Typ 2 Diabetes. Die europäische Diabetesgesellschaft (EASD) und die Amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) haben in einem gemeinsamen Positionspapier die Hypoglykämievermeidung als wichtiges Therapieziel definiert (7).	In placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes[23] gezeigt werden. Die Größe dieses Effektes ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) und Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen deutlich verringert. Für diese Patientengruppen bestehen gemäß Fachinformation „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“. Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurden eine leichte Blutdrucksenkung und eine Gewichtsreduktion beobachtet[24] sowie ein geringes Risiko für Hypoglykämien, insbesondere für die Monotherapie[25]. Demgegenüber wurde eine Reihe von Schadensaspekten beobachtet[26]. So zeigte sich bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ein Einfluss auf den Knochenmetabolismus, der sich in einer Studie (MB102029) in einer erhöhten Frakturrate gegenüber Placebo niederschlug (9,4% vs. 0%). Zwar zeigte sich in weiteren Untersuchungen kein Effekt auf die Knochendichte, jedoch kann nach Auffassung der EMA hinsichtlich des Langzeiteffektes ein Einfluss von Dapagliflozin auf die Knochenstruktur nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde im placebokontrollierten Studienpool eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen (4,8% - 5,7% Dapagliflozin vs. 0,9% Placebo) als auch an Harn-

[23] EPAR Dapagliflozin, S. 118, 119, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
[24] EPAR Dapagliflozin, S. 119,120
[25] EPAR Dapagliflozin, S. 120,125
[26] EPAR Dapagliflozin, S. 137-140

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wegsinfektionen (4,3% - 5,7% Dapagliflozin vs. 3,7% Placebo) beobachtet. Bei den Harnwegsinfektionen lag die Rezidivrate in den Dapagliflozin-Armen zwischen 18 % - 21% vs. 11% bei Placebo. Insbesondere bei älteren Patienten traten unter Dapagliflozin häufiger eine Hypovolämie und ein Anstieg des Hämatokritwertes auf. Langzeitdaten für Dapagliflozin zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.
Dapagliflozin hat einen insulinunabhängigen Wirkmechanismus und ist daher additiv wirksam zu allen anderen Therapieformen des Typ 2 Diabetes, die entweder die Insulinsekretionsstörung oder die Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes adressieren. Somit wird mit der neuen Klasse der SGLT-2 Inhibitoren eine therapeutische Lücke geschlossen, die vor allem die Patienten betrifft, die mit den bisher verfügbaren Antidiabetika ihr Therapieziel nicht erreichen können oder die bei ausgeprägter Insulinresistenz sehr hohe Insulindosen benötigen. In klinischen Studien zeigte sich zudem ein günstiger Effekt auf die Blutdrucksenkung und das Körpergewicht. Darüber hinaus gibt es aus wissenschaftlicher Sicht weitere Vorteile der SGLT-2 Inhibitoren, die bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes, besonders bei Patienten mit Metformin-Kontraindikationen oder – Unverträglichkeit und bei Patienten mit ausgeprägter Insulinresistenz, zum Tragen kommen (8).	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Bei der Nutzenbewertung wird geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichs-therapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengrup-pen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers. Pharmakologische Wirkprinzipien sind in der Regel nicht geeignet einen Zusatznutzen anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.
Das IQWiG kommt vor allem aus formalen, nicht jedoch wissenschaftlich begründbaren Argumenten zu dem Schluss, dass Dapagliflozin kei-	Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzen-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nen Zusatznutzen hat.	bewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.
Für die Monotherapieindikation von Dapagliflozin bei Metformin-Unverträglichkeit oder – Kontraindikationen argumentiert das IQWiG, dass die vorgelegten Studien eine Metformin Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert hätten. Die DDG hält dieses Argument für nicht stichhaltig, da die entsprechende Monotherapiestudie für die Zulassung in bewährter Weise Metformin als Vergleichssubstanz im Kontrollarm hatte, wie es international üblicher und von den Zulassungsbehörden geforderter Standard ist. Der Grund, warum in der Fachinformation für die Monotherapie für Dapagliflozin Metformin-Unverträglichkeit oder – Kontraindikationen als Indikationen benannt sind, ist lediglich der, dass die Leitlinien und gesundheitsökonomische Gründe dies implizieren.	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.
Das IQWiG lässt in seiner Bewertung aufgrund seiner lediglich formalen Herangehensweise wiederum völlig außer Acht, dass Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien, mit teilweise letalem Verlauf, auslösen können. Auch die Möglichkeit der Gabe einer Standarddosis von Dapagliflozin im Gegensatz zur notwendigen individuellen Dosisfindung mit anfänglicher Titration bei Sulfonylharnstoffbehandlung trägt zur Arzneimittelsicherheit bei und wird von der DDG als Zusatznutzen gesehen (8). Eine retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland hat ergeben, dass sich in den letzten 10 Jahren die Inzidenz an notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes erhöht hat. Hierfür ist unter anderem der Einsatz von Sulfonylharnstoffen mit	Bei der Nutzenbewertung wird geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers. Die vorgelegten Studien waren nicht geeignet einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekompli-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verantwortlich (9).	kationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat 9 der DDG) ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Hypoglykämierisiko von Sulfonylharnstoffen. Zum einen ist bei retrospektiven Beobachtungsstudien grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen; zum anderen ist hier zu beachten, dass in der retrospektiven Beobachtungsstudie der mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 7 % bis 8 % für ältere Patienten, wie sie hier beobachtet wurden (mittleres Alter 76, bzw. 77 Jahre), liegt. Dies führt zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht beobachtet
Wie schon bei vorangegangenen Bewertungen hat auch diesmal das IQWiG wichtige Studien aus formalen Gründen nicht berücksichtigt. Dies betrifft vor allem die Studien, bei denen der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Das IQWiG lehnt Glipizid als Komparator ab und begründet seine Entscheidung mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid. Die DDG weist darauf hin, dass Glipizid der weltweit am meisten eingesetzte Sulfonylharnstoff ist und dass Glibenclamid in vielen Ländern nicht mehr erhältlich ist. Aus diesem Grund wurde als Sulfonylharnstoff als	Die vorgelegten vergleichenden Studien mit dem Wirkstoff Glipizid wurden für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichssubstanz zum DPP-4 Inhibitor, wie in zahlreichen anderen Studien auch, Glipizid gewählt und ist auch dazu uneingeschränkt geeignet. Die im Dossier des Herstellers zitierten Studien belegen überzeugend die Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid (10-16). Zum Zeitpunkt des Studienstarts war Glipizid in Deutschland außerdem noch zugelassen. Das IQWiG folgt hier einer kleinstaaterischen Sichtweise, die aus Sicht der DDG nicht EU-konform ist.	
Die vom IQWiG gewünschte zusätzliche Durchführung weiterer Studien jenseits der von den Zulassungsbehörden geforderten Zulassungsstudien ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar und, zumindest was Vergleichsstudien mit weltweit wenig gebräuchlichen Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) angeht, auch ethisch fragwürdig.	
Insgesamt ist zu kritisieren, dass die Entscheidung des IQWiG, auf Grund sachfremder, formaler Kriterien und ohne weitere wissenschaftliche Beurteilung den Zusatznutzens des SGLT-2 Inhibitors Dapagliflozin auszuschließen, falsch ist und auch die Entscheidung der europäischen Zulassungsbehörde EMA ignoriert, die Dapagliflozin eine breite Zulassung von der Monotherapie bis hin zur Kombination mit Insulin für alle Krankheitsstadien des Typ 2 Diabetes erteilt hat.	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.
Perspektivisch ist der IQWiG-Bericht zusätzlich kritisch zu sehen und als nicht haltbar abzulehnen. Durch unwissenschaftliche und medizinisch nicht plausible Falschbeurteilung der Sachlage handelt das IQWiG zunehmend normprägend. Vor diesem Hintergrund ist die Frage zu stellen, ob dieses Vorgehen verfassungskonform ist.	Siehe oben
Zudem ist es medizinisch und ethisch absolut untragbar, dass durch das IQWiG potenziell tödliche Komplikationen in Kauf genommen werden, die bei anderen Substanzen zum Marktrückzug geführt haben. Die DDG wird ggf. hierzu auch den Gesetzgeber anfragen. Darüber hinaus führt die Fehlbeurteilung des IQWiG zu einer systematischen Behinderung von Forschung und Entwicklung. Auch dies ist ein Thema, das durch IQWiG geprägt wird, ohne dass es eine entsprechende verfassungsrechtliche Legitimation hat.	Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Bei der Nutzenbewertung wird geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers. Eine Marktrücknahme eines Arzneimittels ist unternehmerische Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. https://www.iqwig.de/a12-18-dapagliflozin-nutzenbewertung-gemaess-35a.986.html?tid=2738&phlex_override_command=element

2. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care. 2011;34:2015-2

3. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med. 2013 Feb 20;11(1):43. [Epub ahead of print]

4. Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Mar 5. doi: 10.1002/dmrr.2403. [Epub ahead of print]

5. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333(9): 541-549

6. Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. Clin Ther 2003; 25(3): 890-903

7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577-96

8. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf

9. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care. 2012; 35(5): 972-5

10. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. Diabetes Care 1992; 15(1): 75-80

11. Kilo C, Meenan A, Bloomgarden Z. Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. ClinTher 1992; 14(6): 801-812

12. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Ther 1993; 15(6): 1031-1040

13. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide: glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 1994; 17(1): 45-49

14. Kitabchi AE, Kaminska E, Fisher JN, Sherman A, Pitts K, Bush A et al. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med Sci 2000; 319(3): 143-148

15. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. Curr Med Res Opin 1985; 9(10): 676-680

16. Harrower AD, Wong C. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. Diabetes Res 1990; 13(1): 19-21

5.4 Stellungnahme Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Datum	22. März 2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin / Forxiga®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Vorstandsvorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung des SGLT-2-Hemmers Dapagliflozin aus, dass es keinen Zusatznutzen festzustellen vermag. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen nach Überzeugung der Autoren dieser Stellungnahme klar zu bejahen. Als besondere Vorteile von Dapagliflozin sind die Gewichtsreduktion und das niedrige Hypoglykämierisiko zu nennen [1-7].	
Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird durch eine Reihe von Studien belegt. Signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei sehr niedrigem Hypoglykämie-Risiko und positive Effekte auf das Körpergewicht wurden sowohl für die Monotherapie als auch für den Einsatz als Kombinationspartner von Metformin, dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Insulin gefunden [1-7].	
Besonders drei Punkte der Argumentation des IQWiG sind zu kritisieren.	
1. In seiner Einschätzung von Dapagliflozin als Monotherapie sowie als Kombinationspartner von Metformin und Sulfonylharnstoffen schließt das IQWiG Studien mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid aus seiner Betrachtung aus. Als Grund wird angeführt, dass Glipizid in Deutschland aktuell nicht verfügbar sei (das vertreibende pharmazeutische Unternehmen hatte im Jahr 2007 keine Verlängerung der Zulassung beantragt). Dies kann für die Bewertung keine Rolle spielen. Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Vergleichsstudie auch in Deutschland zugelassen und verfügbar. Bei Glipizid handelt es sich derzeit um den weltweit am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoff, während	Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann[27]. Die randomisierte, doppelblinde, Phase-III Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1690C00004) wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

[27] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glibenclamid in vielen Ländern nicht mehr erhältlich ist. Es gibt keinerlei Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Glipizid und anderen Sulfonylharnstoffen. Auch in der Meilenstein-Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) wurde Glipizid gleichberechtigt neben Glibenclamid und Chlorpropamid verwendet [8]. Unter ausdrücklichem Verweis auf seine Nutzenbewertung „Saxagliptin/Metformin“ (IQWiG-Berichte – Nr. 152; 13.02.2013) argumentiert das IQWiG, eine Vergleichbarkeit von Glipizid mit den anderen Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid sei nicht gegeben. Wir halten diese Argumentation nach wie vor für falsch, sie ist klinisch und wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Drei Vergleichsstudien, die eine Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid ergeben haben [9-11], werden vom IQWiG aufgrund einer Studiendauer von weniger als 24 Wochen als nicht interpretierbar angesehen. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden, da gerade die frühe Phase einer Therapie sich besonders zur Beurteilung ihrer Wirksamkeit und Risiken eignet.	
2. In der Nutzenbewertung für Dapagliflozin in der Monotherapie schließt das IQWiG Studien bzw. Patienten aus, bei denen keine Metformin-Unverträglichkeit vorlag. Das Institut führt an, die Daten seien für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, weil Dapagliflozin bei Patienten ohne Metformin-Unverträglichkeit nicht zulassungskonform verwendet worden sei. Dem ist klar zu widersprechen. Nach allen bisherigen Erfahrungen spielt es für die Wirksamkeit einer Substanz nicht die geringste Rolle, ob eine Unverträglichkeit gegen eine andere Substanz vorliegt. Die im übrigen von den Zulassungsbehörden in vollem Umfang anerkannten Studiendaten wären also sehr wohl für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.
3. In seiner Einschätzung von Dapagliflozin als Kombinationspartner von Insulin moniert das IQWiG das Studiendesign der vorgelegten Studien D1690C00006 [12], D1690C00018 [13] und D1690C00019 [14], demzufolge die Insulintherapie unverändert fortgeführt wurde. Deshalb, so das IQWiG, seien Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin nicht möglich. Dem ist zu entgegnen, dass der Effekt einer Add-on-Therapie nur durch Beibehaltung der Insulindosis zu ermitteln ist. Andernfalls bliebe unklar, ob der beobachtete Effekt auf die Optimierung der Insulintherapie oder auf die Add-on-Therapie zurückzuführen ist. Zweifel an der Stringenz der Kriterien der Nutzenbewertungen des IQWIG ergeben sich auch aus der Einlassung in der erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zu Linagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 144, 29.11.2012). Hier nämlich bezog das IQWiG eine Vergleichsstudie von Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin mit der Begründung nicht ein, dass die Dosis des Sulfonylharnstoffs – übrigens im Einklang mit den Empfehlungen der Fachinformationen – gemäß den Blutglukosewerten angepasst wurde. „Die Ergebnisse der Studie sind daher für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht interpretierbar“, schrieb das IQWiG. In der aktuellen Nutzenbewertung hingegen moniert das Institut die fehlende Optimierung der Insulintherapie.	Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens drei Placebo – kontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019) vorgelegt bei denen Patienten eingeschlossen waren, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation. In allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, also weder Insulintyp noch Therapieschema zu modifizieren. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studienhälfte ab Woche 25 eine Änderung des Therapieschemas bei Hypoglykämien und gleichzeitig sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten ermöglicht. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorliegenden Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin war die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Metformin als weiteres Antidiabetikum neben Insulin eingeschränkt. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Kombinationstherapie um weitere orale Antidiabetika erweitert. In einer Ergebnisdarstellung für die Studie D1690C00006 waren zudem die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation abgebildet, also auch für Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m2, einem Alter ≥ 75 Jahren und einer Behandlung mit Schleifendiuretika (etwa 14,5% bis 25,5% der Studienpopulation). Für diese Patientengruppen ist eine Anwendung von Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen. Angaben, inwiefern eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation gegeben ist, fehlen. Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchsarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.
Von großer Bedeutung für die Frage nach einem Zusatznutzen von Dapagliflozin erscheint aus unserer Sicht der Aspekt der Therapiesicherheit. Es gibt zahlreiche Belege, die den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko attestieren – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [15-17]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben eher im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [18]. Für Deutschland wurde sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe berichtet [19]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Symptomatische bestätigte Hypoglykämien sind patientenrelevant. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien waren nicht geeignet einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oliver Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [20,21].	
Die kürzlich publizierte Nationale VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ weist explizit darauf hin, dass langwirkende Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen können; hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGRF < 60 ml/min) gefährdet [22]. Wörtlich heißt es: „… weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien …“ [22]. Das Nebenwirkungsprofil von Sulfonylharnstoffen widerspreche häufig den individuellen Therapiezielen. Demgegenüber geht von Dapagliflozin kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko aus [1-7]. Vor diesem Hintergrund ist ein deutlicher Zusatznutzen des SGLT-2-Hemmers erkennbar: niedriges Hypoglykämie-Risiko und günstige Gewichtsentwicklung.	Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gemäß § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA und nicht auf Basis eines Wirkmechanismus.
Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme kritisieren, dass das IQWiG dem SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin jeglichen Zusatznutzen abspricht. Die Argumentation des Instituts ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Erneut ist zu beklagen, dass den Diabetes-Patienten in Deutschland der Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie des Diabetes mellitus verwehrt werden soll.	Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Bei der Nutzenbewertung wird geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers. Eine mögliche Marktrücknahme eines Arzneimittels ist unternehmerische Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care 2010; 33: 2217-2224

2. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34: 2015-2022

3. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1020-1031

4. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 2223-2233

5. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 928-938

6. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156: 405-415

7. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2012; 72: 2289-2312

8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-853

9. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Ther 1993; 15: 1031-1040

10. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. Diabetes Care 1992; 15: 75-80

11. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 1994; 17: 45-49

12. D1690C00006: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on insulin. Verfügbar unter http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00006 [zuletzt aufgerufen: 19.03.2013]

13. D1690C00018: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebocontrolled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Verfügbar unter http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00018 [zuletzt aufgerufen; 19.03.2013]

14. D1690C00019: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular

disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Verfügbar unter http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00019 [zuletzt aufgerufen: 19.03.2013]

15. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007; 147: 386-399

16. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006; 24: 115-121

17. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004; 71: 335-342

18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589

19. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012; 35: 972-975

20. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010; 363: 1410-1418

21. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301: 1565-1572

22. Abholz HH, Egidi G, Gries A, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (Kurzfassung vom 13. März 2013). Verfügbar unter http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf (zuletzt aufgerufen am 18.3.2013)

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sulfonylharnstoffe: Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Glipizid ist patientenrelevant und zu berücksichtigen In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin hat das IQWiG die seitens des pUs vorgelegte(n) Studie(n) mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid nicht berücksichtigt und die entsprechende Studie für das Anwendungsgebiet als nicht relevant bezeichnet. Diese Einschätzung des IQWiGs teilen wir nicht und möchten wie folgt Stellung nehmen: Umgang des G-BA mit Glipizid: • Nach § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V kann der G-BA Festbetragsgruppen bilden. Dabei wird zwischen 3 Stufen der Festbetragsgruppen unterschieden. So können gemäß § 35 Abs. Satz 2 Nr. 2 SGB V Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 zusammengefasst werden. Der G-BA hat im Beschluß vom 15.11.2005 die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid in derselben Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, eingeordnet. Damit ist die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit dieser bei-	Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann[28]. Die randomisierte, doppelblinde, Phase-III Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1690C00004) wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

[28] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Sulfonylharnstoffe durch das zuständige Gremium G-BA verbindlich beschlossen und festgelegt. Die letzte Aktualisierung dieser Festbetragsgruppe in der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage IX) vom 25.01.2010 enthält auch weiterhin den Wirkstoff Glipizid (siehe Anlage). Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Glipizid ist damit nicht durch Studien nachzuweisen, sondern ist durch diesen nach wie vor gültigen Beschluss des G-BA zwingend vorgegeben. In diesem Sinne sind die pharmakologisch-therapeutischen Ähnlichkeiten zwischen Glimepirid und Glipizid größer als zwischen Glimepirid und Glibenclamid, da Glibenclamid nicht der Festbetragsgruppe mit Glimepirid und Glipizid angehört, sondern einer eigenständigen Festbetragsgruppe der Stufe 1. • Die Bestimmung der Vergleichbarkeit erfolgt nicht auf Studienbasis, sondern vorrangig nach den insoweit getroffenen Vorgaben des G-BA. Schließlich sind auch die Vorgaben des § 20 der G-BA-Verfahrensordnung hinsichtlich der Gruppenbildung zu beachten, die hier sowohl hinsichtlich pharmakologischer Vergleichbarkeit als auch der therapeutischen Vergleichbarkeit im selben Anwendungsgebiet bereits zwingend entschieden wurden. Eine davon abweichende Vorgehensweise des IQWiG ist unzulässig. Der Nachweis für die Einordnung als gleichwertig im Rahmen der Gruppenbildung für einen Festbetrag nach Stufe 2 ist allein vom G-BA zu erbringen, nur der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist vom Hersteller darzulegen.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Der G-BA hat in der Vergangenheit sowohl beim Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10.04.2008 als auch im zur Anhörung gestellten Entwurf für einen Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren vom 07.12.2010 jeweils im Abschnitt "Wirksamkeit" die Evidenz der Glipizid-Studien als Grundlage seiner Bewertung ausdrücklich mit herangezogen und ausführlich diskutiert. Zu diesen Zeitpunkten war die Zulassung von Glipizid ebenfalls erloschen und es bestand mithin exakt dieselbe Sachlage wie heute. Warum dies bei der aktuellen Nutzenbewertung nicht mehr der Fall sein soll, ist widersprüchlich und nicht im Einklang zu bringen mit der ständigen Rechtsprechung der Sozialgerichtsbarkeit. Wegfall der Zulassung von Glipizid in Deutschland: • Nach § 6 Abs. 3 Nr. 1 der G-BA-Verfahrensordnung muss für die Berücksichtigung als zVT eine Zulassung nur im Grundsatz bestehen. Hier liegt nach Sinn und Zweck der Regelung ein solcher zwingender Ausnahmetatbestand vor. Denn Glipizid gehört zu der vom G-BA benannten Wirkstoffklasse der Sulfonylharnstoffe, war als solcher in Deutschland lange Zeit zugelassen und erfüllt auch aktuell alle Zulassungsvoraussetzungen im Sinne einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung. • Dass die zu Glipizid durchgeführten Zulassungsstudien valide und aussagekräftig sind, wird durch die arzneimittelrechtliche Zulassung belegt. Insoweit gelten für das SGB V	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine anderen Voraussetzungen als für das AMG. Evidenz, die die Basis für eine arzneimittelrechtliche Zulassung auf europäischer Basis darstellt, kann nicht aus formellen Gründen (z.B. erloschene Zulassung in einem Land) ausgeschlossen werden. • Die Nichtberücksichtigung der umfangreichen zulassungsrelevanten Studiendaten würde gegen den Grundsatz der Bewertung nach der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Abs 3 AM-NutzenV verstoßen. Was vor einigen Jahren noch zur Grundlage eines erfolgreichen europäischen Zulassungsverfahrens mit einer unverändert positiven Nutzen-Risiko-Bewertung diente, kann nicht in einer aktuellen Betrachtungsweise für eine Nutzenbewertung aus rein formalen Gründen ausgeblendet und damit als nicht existent fingiert werden. • Die Zulassung von Glipizid in Europa erfolgte nach dem „Verfahren einer nationalen Zulassung“ bzw. nach dem "Verfahren der gegenseitigen Anerkennung" (Mutual Recognition Procedure, MRP). Bei dem Letzteren handelt es sich auch um eigenständige nationale Zulassungen in den jeweiligen EU-Ländern. Dies hat zur Konsequenz, dass die allein aus internen Überlegungen heraus getroffene unternehmerische Entscheidung des Zulassungsinhabers zur nationalen Löschung der Zulassung führen kann. Wäre damals eine verpflichtende zentrale europäische Zulassung bei der EMA erforderlich gewesen, wie es das Zulassungsverfahren für neue Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes seit 2004 vor-	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schreibt, würde Glipizid noch immer eine gültige Zulassung in Deutschland haben. Von daher darf vorhandene Evidenz aus klinischen Studien nicht vom nationalen Zulassungsstatus einer Substanz und die Berücksichtigung von Glipzid nicht von der Art des Zulassungsverfahrens abhängig gemacht werden. • Eine Nichtberücksichtigung von Glipizid würde einzig und allein auf der unternehmerischen Entscheidung (Löschung der Zulassung) eines Dritten, namentlich eines Wettbewerbers im Indikationsgebiet, beruhen. Die Festlegung von für das gesamte weitere Verfahren wesentlichen Prüfungsmaßstäben darf aber nicht von der willkürlichen Entscheidung eines Wettbewerbers abhängen. Andernfalls wäre es in das Belieben von Zulassungsinhabern gestellt, bestimmte Arzneimittel durch Rückgabe der Zulassung als zVT generell zu disqualifizieren. Diese Strategieanfälligkeit ist weder im Sinne des G-BA noch der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer. • Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Zulassungsstudien in Deutschland zugelassen und die damit formale Forderung einer Zulassung in Deutschland erfüllt. Die Löschung der Zulassung von Glipizid erfolgte in Deutschland im Jahre 2007 allein aus internen Überlegungen des Herstellers und nicht aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsbedenken. • Global operierende pharmazeutische Unternehmen wie Merck (USA) müssen bei der Wahl eines geeigneten Komparators wie Glipizid als Sulfonylharnstoff im Sinne einer globa-	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
len Ausrichtung, internationalen Standards/Regularien /Leitlinien gerecht werden. Bis auf wenige Ausnahmen ist Glipizid aktuell in den übrigen EU-Mitgliedstaaten verfügbar und spielt dort eine gleichberechtigte Rolle unter den übrigen Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. In den Vereinigten Staaten ist Glipizid zudem der meist eingesetzte Vertreter der Sulfonylharnstoffe. Dies bestätigt die Willkürlichkeit, die einem Ausschluss von Glipizid anhaften würde. • Im Hinblick auf die Neuheit des AMNOG-Verfahrens und die fehlende Planbarkeit von entsprechenden Studien genießen die betroffenen Hersteller einen umfassenden Vertrauensschutz, was die Ausblendung der Evidenz aus den vorgelegten direkten Vergleichsstudien zu Glipizid auch unter Berücksichtigung des Gleichbehandlungsgrundsatzes verbietet. Im Ergebnis ist deshalb Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Glipizid in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
Blutzuckermessungen bei insulinpflichtigen Diabetikern Auf Seite 36 der IQWiG-Nutzenbewertung findet sich: *„Weiterhin sollen laut pU bei der Applikation von Insulin Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.“*	Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt wurden. Für eine Wirksamkeit von Dapagliflozin muss die Betazellfunktion des Pankreas bzw. Insulineigenproduktion zumindest teilweise noch erhalten sein. Diese Diabetiker benötigen in der Regel keine intensivierte Insulintherapie (ICT). Eine Insulinpumpentherapie

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>Dieser Aussage können wir nicht folgen, da die regelmäßige Blutzuckerselbstmessung bei insulinpflichtigen Patienten in allen Gebrauchsinformationen aller Humaninsulinprodukte, sowie in einigen Fachinformationen verankert ist, und gemäß Verfahrensordnung dann zu berücksichtigen ist, wenn Fach- <u>oder</u> Gebrauchsinformation ihren Einsatz regelhaft vorsieht. Im Folgenden eine Übersicht über alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen aller verfügbaren Humaninsuline.

<table>
<tr><th>Hersteller</th><th>Aktuell gültige Fachinformation</th><th>Aktuell gültige Gebrauchsinformation</th></tr>
<tr><td>BBraun</td><td>Der Arzt muss dem Patienten erläutern, wann und wie oft dieser Blutzuckermessungen und, falls notwendig, Urintests auf Ketonkörper durchführen soll.</td><td>Um eine Unterzuckerung zu vermeiden, kontrollieren Sie regelmäßig und häufig Ihren Blutzucker.
Zur Vermeidung einer schweren Unterzuckerung sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers durchgeführt werden.</td></tr>
<tr><td>Berlin Chemie</td><td>-</td><td>Sie sollten auch regelmäßig Ihre Blutzuckerspiegel kontrollieren, indem Sie häufig den Blutzucker messen.</td></tr>
<tr><td>Lilly</td><td>-</td><td>Sie sollten auch regelmäßig Ihre Blutzuckerspiegel kontrollieren, indem Sie häufig den Blutzucker messen.</td></tr>
<tr><td>Sanofi</td><td>-</td><td>Halten Sie sich hinsichtlich der Dosierung, Überwachung (Blut- und Urintests), Diät und körperlichen Aktivität (körperliche Arbeit und sportliche Betätigung) genau an die mit Ihrem Arzt besprochenen Anweisungen.
Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen.</td></tr>
<tr><td>Novo Nordisk</td><td>Daher wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen.</td><td>Sie sollten Ihren Blutzucker stets regelmäßig messen.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen zu unterschiedlichen Humaninsulinprodukten eines Herstellers sind identisch im Wortlaut.</td></tr>
</table>
</td><td>(CSII) kommt nur für Typ 1 Diabetiker in Betracht.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

Der G-BA hat diese Argumente hinsichtlich einer regelmäßigen Blutzuckerselbstmessung bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu den Nutzenbewertugen bei den Wirkstoffen, bei denen regelhaft Unterschiede bei den notwendigen Verordnungen sonstiger Leistungen entstehen, berücksichtigt. So wurden dort zudem Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert aufgenommen.

Jedoch bestehen bei der Anwendung entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bei Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ((Metformin + Humaninsulin; ggf. nur Humaninsulin) nicht regelhaft Unter-</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher sind wir der Meinung, dass die Kosten der Blutzuckerselbstmessung berücksichtigt werden müssen. Diese Kosten umfassen die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Alkoholtupfer **und** Lanzetten; diese sind für die Selbstmessung erforderlich und Leistungen der GKV.	schiede bei der notwendigen Inanspruchnahme, weshalb zusätzliche GKV- Leistungen wie Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln bei dem zu bewertenden Arzneimittel nicht zu berücksichtigen sind.
Kosten der Intensivierung einer Insulintherapie Die Kosten der **Intensivierung** einer Insulintherapie sind aus unserer Sicht in der aktuellen IQWiG-Nutzenbewertung zu Dapagliflozin nicht adäquat abgebildet. Ausgehend von einer nicht ausreichenden Insulintherapie mit oder ohne Metformin führt die zusätzliche Gabe eines anderen oralen Antidiabetikums zu einer Beibehaltung oder gar zu einer Verringerung der Insulindosis. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen erfolgt eine Steigerung der Insulindosis bzw. eine Umstellung des Insulintherapieregimes, wie das IQWIG korrekt ausführt. Eine Umstellung des Insulintherapieregimes erfordert den Einsatz anderer Insulin-Formulierungen bzw. –Typen, andere Injektionsfrequenzen sowie engmaschigeres Blutzucker-Monitoring. Vor diesem Hintergrund sind dann aber auch die dadurch entstehenden Kosten abzubilden, d. h. Kosten für eine Insulindosiserhöhung einer bestehenden basalunterstützten oralen Therapie (BOT), für einen Regimewechsel zu einer konventionellen Insulintherapie (CT) oder für einen Regimewechsels zu einer intensivierten Insulintherapie (ICT), mit	Mögliche Kosteneinsparungen die indirekt aus einer zusätzliche Gabe eines anderen oralen Antidiabetikums augrund einer Verringerung der Insulindosis resuliteren, sind im Rahmen einer Kosten- Nutzenbewertung zu ermitteln und können im Rahmen der frühen Nutzenbwertung nicht berücksichtigt werden.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ihren jeweiligen Verbräuchen und Kosten für Insulin, Insulinpens, Pen-Nadeln, Blutzuckerteststreifen, Alkoholtupfer sowie Lanzetten.	
Mindeststudiendauer In der Dapagliflozin-Nutzenbewertung ist IQWiG der Ansicht, dass auch für indirekte Vergleiche mit Placebo als Brückenkomparator eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllt sein muss. Dieser Standpunkt wird mit der EMA-Vorgabe für aktiv-kontrollierte, konfirmatorische Studien von mindestens 6 Monaten begründet. Dieser Forderung des IQWiGs können wir aus folgendem Grund nicht folgen: • Die European Medicines Agency empfiehlt für placebo-kontrollierte Studien eine Studiendauer von maximal 24 Wochen. Somit ist das vom IQWiG zitierte EMA-Kriterium der Mindeststudiendauer für aktiv-kontrollierte Studien des direkten Vergleichs (24 Wochen) als Einschlusskriterium für placebo-kontrollierte Studien des indirekten Vergleichs unethisch und unpassend. Um die Machbarkeit von indirekten Vergleichen gewährleisten zu können, sollte eine kürzere Studiendauer (z.B. ≥ 16 Wochen) definiert werden. Die vom IQWiG aufgegriffene maximale EMA-Studiendauer erscheint unplausibel und wenig umsetzbar.	Um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen, sind Studiendauern von 6 Monaten erforderlich. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1) G-BA Beschluss vom 25.01.2010: Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 21 Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 nach Anlage X der AM-RL sowie Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms

2) Auszug aus der Lauertaxe zu Humaninsulinen vom 01.02.2013

3) Fach- und Gebrauchsinformation der Firma B. Braun Melsungen AG

4) Fach- und Gebrauchsinformation der Firma Novo Nordisk AG

5) Gebrauchsinformation der Firma Sanofi AG

6) Gebrauchsinformation der Firma Lilly AG

7) Gebrauchsinformation der Firma Berlin-Chemie AG

8) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus.

5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin – Forxiga®, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Rüdiger Sandtmann, Dr. med. Franz Böhme

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Janssen-Cilag hat in dem Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ein orales Antidiabetikum mit dem Wirkstoff Canagliflozin aus der Wirkstoffklasse der SGLT2 Inhibitoren entwickelt. Canagliflozin wurde am 29.03.2013 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA ist die Zulassung eingereicht. Vor diesem Hintergrund sehen wir uns als berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Dapagliflozin und möchten gerne wie folgt Stellung nehmen. **Hintergrund** Dapagliflozin (Handelsname Forxiga®) ist für die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen a) als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird und b) als Add-on-Therapie in Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren [1]. Die empfohlene Dosis ist 10mg Dapagliflozin einmal täglich [1]. 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. In seiner Bewertung vom 12.03.2013 kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Therapie mit Dapagliflozin und demzufolge auch keine Patientengruppen gibt, für die	Ausführungen zu den in der Einführung aufgeführten Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Diskussionen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt [2]. Wir, die Janssen-Cilag GmbH, möchten zur Argumentation des IQWiG Stellung nehmen. Dies betrifft folgende Punkte: 1) **Dapagliflozin-Monotherapie:** Aus Sicht des IQWiG sind die Studiendaten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Monotherapie nicht geeignet. Das IQWiG argumentiert, dass die Nutzenbewertung für Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Fachinformation für Patienten durchzuführen sei, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Nach Ansicht des IQWiG weicht dies vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ab, der die Metformin-Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert hat. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers bestehen keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Dapagliflozin zwischen Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit haben, und Patienten, für die Metformin indiziert ist. 2) **Alternative Vergleichstherapie, wenn ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist:** Der pharmazeutische Unternehmer definiert eine zusätzliche Patientengruppe, für die ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet und Insulin noch nicht angezeigt ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer genannte Patientenpopulation wird vom IQWiG als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt. 3) **Kombinationsbehandlung mit Insulin:** Zur Indikation Dapagliflozin in Kombination mit Insulin legt der pharmazeutische Unternehmer 3 randomisierte placebokontrollierte Studien vor. Aus Sicht des IQWiG sind alle 3 Studien für die Bewertung des Zusatznutzens	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. 4) **Stellenwert einer Insulindosisreduktion:** Der pharmazeutische Unternehmer führt an, dass in den Behandlungs-Armen inklusive Dapagliflozin in der Studie 1690C00006 nach 48 Wochen durchschnittlich -11,24 IE Insulin bzw. -7,49 IE Insulin weniger appliziert wurden. Zur klinischen Wertigkeit einer Insulindosisreduktion nimmt das IQWiG in seiner Bewertung nicht Stellung. 5) **Kosten für zusätzliche notwendige Leistungen:** Der pharmazeutische Unternehmer stellt fest, dass bei der Applikation von Insulin Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das IQWiG nicht folgen. Im Folgenden nehmen wir zu den genannten Punkten detailliert Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 5-7, 12, 16, 27, 31	**1) Dapagliflozin-Monotherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht des IQWiG sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studiendaten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Monotherapie nicht geeignet. Das IQWiG argumentiert, dass die Nutzenbewertung in der Monotherapie gemäß Fachinformation für Patienten durchzuführen sei, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Nach Ansicht des IQWiG weicht dies vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ab, der die Metformin-Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert hat. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers bestehen keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Dapagliflozin zwischen Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit haben, und Patienten, für die Metformin indiziert ist. Diese Argumentation ist konform mit den Aussagen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA, die im European Public Assessment Report (EPAR) zu Forxiga® wie folgt Stellung nimmt: „Although drug naïve subjects were included in the monotherapy studies to support the restricted first line indication applied for, this is acceptable since the effect of dapagliflozin is not expected to be different in patients intolerant to metformin, which is the target population“ [3]. Im Zulassungsprozess ist es durchaus üblich, dass die im klinischen Studienprogramm geprüften Indikationen auf enger definierte Zielgruppen eingeschränkt werden. Im	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) vorliegen. Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer Placebo bzw. Diät und schließt auf der Dapagliflozin-Seite die placebokontrollierte Studie MB102013 ein sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien Garber et al., 2002; Hoffmann et al., 1994; HOE 490 8-USA-202-DM; Segal et al., 1997 und UKPDS 13. Die Anwendungsvoraussetzung von Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein. Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien lassen darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufwies. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 5-7, 12, 16, 27, 31	**1) Dapagliflozin-Monotherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Fall handelt es sich um die Einschränkung der Monotherapie auf eine Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit. Diese Einschränkung ist dem Status von Metformin als Erstlinientherapie in der Behandlung des Typ 2 Diabetes geschuldet. Wir weisen auf folgenden sachlogischen Widerspruch hin: Einerseits beruft sich das IQWiG in der Argumentation auf die zugelassene Monotherapie-Indikation für Dapagliflozin (zugelassen für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit). Andererseits bewertet das IQWiG die Studiendaten, aufgrund derer die Zulassung für diese Indikation erteilt wurde, als „nicht geeignet“ (eine Metformin-Unverträglichkeit war nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert). Somit steht die Akzeptanz der zugelassenen Indikation einer Nicht-Akzeptanz der zugrunde liegenden Zulassungsstudien entgegen. Eine weitere Prüfung oder Stellungnahme zur Anwendbarkeit von Monotherapie-Studien, in denen auch Patienten mit Metformin-Verträglichkeit eingeschlossen waren, erfolgt in der Nutzenbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin nicht. Dies steht aus unserer Sicht im Widerspruch zum IQWiG Methodenpapier „Allgemeine Methoden“ (Version 4.0). Hierin heißt es: „Daher wird für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden“ [4].	Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten die ohne Vorbehandlung Dapagliflozin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen könnten unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit aufweist, nicht ohne weiteres gegeben. Dieser Nachweis der der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt. Zudem ist nicht hinreichend nachvollziehbar, dass eine Metformin – Unverträglichkeit damit berücksichtigt sei, dass in den Studien Patienten ausgeschlossen wurden, die eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 aufweisen. Diese Patienten kämen auch für eine Therapie mit Dapagliflozin nicht in Betracht. Zur Abgrenzung einer Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Dapagliflozin, jedoch nicht mit Metformin infrage kommt, hätten weitere Kontraindikationen von Metformin (z. B. Leberinsuffizienz, respiratorische und kardiale Insuffizienz) berücksichtigt werden müssen. Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 5-7, 12, 16, 27, 31	**1) Dapagliflozin-Monotherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Dapagliflozin-Studienprogramm inklusive der Ein- und Ausschlusskriterien wurde mit der Europäischen Zulassungsbehörde abgestimmt und die Regularien der EMA zur Durchführung klinischer Studien vollumfänglich erfüllt. Dies bestätigt der EPAR zu Forxiga® wie folgt: „Scientific advice was provided by the CHMP … on the clinical aspects of the development program with main focus on the Phase 3 program", „The development programme of dapagliflozin complies with the CHMP guideline" und „The inclusion and exclusion criteria were considered appropriate" [3]. Hier liegt aus unserer Sicht eine für den pharmazeutischen Unternehmer nicht lösbare Widersprüchlichkeit vor. Für die Prüfung und Erteilung einer Arzneimittelzulassung geben die Zulassungsbehörden obligat zu erfüllende Kriterien zur Durchführung klinischer Studien vor. Eine Zulassung kann nur dann erfolgen, wenn diese Kriterien erfüllt sind. Die gleichen Studien, die Grundlage der zugelassenen Indikation sind, sollten nach Arzneimittelzulassung für eine Nutzenbewertung akzeptiert werden.	Da die Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurden, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) - festgestellt wird.
	FAZIT: **In der Situation einer frühen Nutzenbewertung wird es immer Situationen geben, in denen Studienpopulation und Zulassungspopulation nicht vollständig übereinstimmen. Hier muss diskutiert werden, inwieweit die Nicht-Übereinstimmung akzeptabel ist, so dass ggf. unter Berücksichtigung des Unsicherheitspotenzials Aussagen im Sinne der GBA-Fragestellung möglich sind. Im Falle von Dapagliflozin erscheint es hinrei-**	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 5-7, 12, 16, 27, 31	**1) Dapagliflozin-Monotherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	chend sicher plausibel, dass die in den Monotherapie-Zulassungsstudien gewonnenen Ergebnisse auf Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind: 1) Die EMA bestätigt, dass keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Studien- und Zulassungspopulation bestehen; 2) Die Einschränkung der zugelassenen Indikation lässt sich auf die Berücksichtigung von Metformin als Erstlinientherapie zurückführen. Wir schlagen daher eine Nutzenbewertung auf Grundlage der Studiendaten vor, die von der EMA für die zugelassene Indikation von Dapagliflozin in der Monotherapie herangezogen wurden.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten	**2) Alternative Vergleichstherapie, wenn ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
u.a. 5-7, 12, 14, 20, 21, 24-29, 35		
	Der pharmazeutische Unternehmer definiert eine zusätzliche Patientengruppe, für die a) ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet und b) Insulin noch nicht angezeigt ist. Diese Patientenpopulation wird vom IQWiG als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt. In seiner Nutzenbewertung zu Dapagliflozin begründet das IQWiG die Nicht-Berücksichtigung dieser Patientengruppe wie folgt: „Gemäß Fachinformation von Glibenclamid werden zwar Hypoglykämien und Gewichtszunahme als mögliche Nebenwirkungen genannt. Das Auftreten solcher Ereignisse führt jedoch nicht dazu, dass das Arzneimittel nicht angewendet werden kann. Es ergeben sich daraus auch keine Kontraindikationen für klar abgrenzbare Patientenpopulationen, für die eine Sulfonylharnstofftherapie nicht mehr infrage kommt." Die vom pharmazeutischen Unternehmer definierte Patientengruppe ist in der klinischen Realität vorhanden und darf aus unserer Sicht nicht unberücksichtigt bleiben. Zu a): Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ 2 Diabetes formuliert in ihren medizinische Handlungsempfehlungen für die strukturierte medizinische Versorgung: „Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das <u>für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes</u> inakzeptabel ist" und „Wenn auch die Alternativen oraler Antidiabetika zu Sulfonylharnstoffen – bis auf Metformin – keine Ergebnisse bezüglich klinischer Endpunkte	Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit kardiovaskuläre Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichsthera-pie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin vs. DPP-4-Inhibitoren/ Metformin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berück-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 5-7, 12, 14, 20, 21, 24-29, 35	**2) Alternative Vergleichstherapie, wenn ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachweisen konnten, zeigen diese jedoch Risikoprofile, die deutlich geringer sind als die von Sulfonylharnstoffen“ [5]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestätigt in einem Therapiehinweis zu Sitagliptin, dass die oben genannte zusätzliche Patientengruppe in der Versorgungspraxis existent ist: Er formuliert, dass der DPP-4-Inhibitor eine Alternative für Patienten darstellt, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen, und bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist [6]. Die aktuelle wissenschaftliche Evidenz zeigt unstrittig, dass es innerhalb der Gruppe der Typ 2 Diabetiker Patienten gibt, für die der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs nicht geeignet ist, da eine unverhältnismäßige Gefährdung vorliegt. Letztere ist keineswegs auf die in der Fachinformation definierten Kontraindikationen beschränkt. Tatsächlich weist die Fachinformation von Glibenclamid auf folgenden Sachverhalt hin: „Hypoglykämie ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Glibenclamid. Diese kann bei Glibenclamid protrahiert verlaufen und zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen“ [8]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ 2 Diabetes kommt zu dem Fazit, dass die Vermeidung von schweren Hypoglykämien „das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie“ sein muss [5]. „Auch die Vermeidung von rezidivierenden	sichtigt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 5-7, 12, 14, 20, 21, 24-29, 35	**2) Alternative Vergleichstherapie, wenn ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar“ [5]. „Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen“ [5]. „Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen“ [5]. Das Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) liefert folgenden Hinweis: „Aufgrund der Häufigkeit, mit der Typ-2-Diabetes-Patienten eine Atherosklerose ausbilden, sind optimale Strategien für Patienten mit vorhandener koronarer Herzkrankheit (KHK) oder einem erhöhten Risiko dafür von Bedeutung. Da Hypoglykämie eine myokardiale Ischämie verschlimmern und Herzrhythmusstörungen verursachen kann, sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden“[9]. Zu b): Zur Frage, ab wann eine Insulintherapie angezeigt ist, nimmt der G-BA in dem oben referenzierten Therapiehinweis nicht weiter Stellung. Die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ 2 Diabetes formuliert die Indikation für Insulin wie folgt: „Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstil-Änderungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen“ [5]. In der Fachinformation für Humaninsulin wird das Anwendungsgebiet für Insulin folgenderma-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 5-7, 12, 14, 20, 21, 24-29, 35	**2) Alternative Vergleichstherapie, wenn ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ßen definiert: „Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen“ [7]. Aus unserer Sicht erscheint es notwendig, dass der G-BA die Patientenpopulation, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, weiter konkretisiert.	
	FAZIT: **In der Versorgungspraxis gibt es eine Gruppe von Patienten mit Typ 2 Diabetes, für die a) der Einsatz von Sulfonylharnstoffen aufgrund einer unverhältnismäßigen Gefährdung nicht geeignet ist – auch wenn laut Fachinformation keine Kontraindikationen vorliegen – und für die b) eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.** Wir schlagen vor, den Stellenwert geeigneter anderer antidiabetischer Substanzen für die genannte Patientengruppe in der Indikation Typ 2 Diabetes in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin anzuerkennen.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u. a. 8, 9, 16, 18, 48, 49	**3) Kombinationsbehandlung mit Insulin**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Indikation Dapagliflozin in Kombination mit Insulin legt der pharmazeutische Unternehmer 3 randomisierte placebokontrollierte Studien vor. Aus Sicht des IQWiG sind alle 3 Studien für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Wir weisen auf die im Folgenden erläuterte Widersprüchlichkeit hin. Die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA gibt in ihrer „Guideline Clinical Investigation" folgende Bedingungen vor: „For appropriate evaluation of both safety and efficacy of the test compound in combination with insulin, the test agent should be added in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on a reasonable dose of insulin as single therapy or in combination with another glucose-lowering agent", „After an insulin ± metformin dose-stabilisation period of preferably 8 weeks, eligible patients should be randomized to receiving either the test drug or placebo for at least a total of 26 weeks. Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia). Rescue criteria should be predefined to ensure that patients will not sustain prolonged periods of poor glycaemic control" und „Add-on studies should be placebo- or active controlled. It is recommended: To avoid dose adaptation of the background glucose lowering agent(s) throughout the study, unless this is necessary for safety reasons. In the maintenance period also the test and comparator medications should be kept stable as far as possible" [10]. Der	Vom pharmazeutischen Unternehmer wird in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und 1 oder 2 weiteren oralen Antidiabetika behandelt wurden und zum andern Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet. Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens drei Placebo – kontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019) vorgelegt bei denen Patienten eingeschlossen waren, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation. In allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, also weder Insulintyp noch Therapieschema zu modifizieren. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studienhälfte ab Woche 25 eine Änderung des Therapieschemas bei Hypoglykämien und gleichzeitig sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u. a. 8, 9, 16, 18, 48, 49	**3) Kombinationsbehandlung mit Insulin**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sachverhalt, dass in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war (eine Rescue-Medikation war hingegen erlaubt), entspricht damit vollumfänglich den obligat zu erfüllenden Kriterien der EMA. Der European Public Assessment Report (EPAR) zu Forxiga® bestätigt, dass die vorgelegten Studien, die der Zulassung einer Kombinationsbehandlung mit Insulin zugrunde liegen, die Regularien der EMA zur Durchführung klinischer Studien erfüllen: „Scientific advice was provided by the CHMP … on the clinical aspects of the development program with main focus on the Phase 3 program", „The development programme of dapagliflozin complies with the CHMP guideline" und „The design of study DC1690C00006 to support the add-on indication to insulin was discussed and points were made on the inclusion and exclusion criteria. … The advice given has been followed in all essential parts" [3]. Hier liegt eine für den pharmazeutischen Unternehmer nicht lösbare Widersprüchlichkeit vor. Für die Prüfung und Erteilung einer Arzneimittelzulassung geben die Zulassungsbehörden obligat zu erfüllende Kriterien zur Durchführung klinischer Studien vor. Eine Zulassung kann nur dann erfolgen, wenn diese Kriterien erfüllt sind. Die gleichen Studien, die Grundlage der zugelassenen Indikation sind, sollten nach Arzneimittelzulassung für eine Nutzenbewertung akzeptiert werden.	HbA1c-Werten ermöglicht. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorliegenden Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Weiterhin war die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Metformin als weiteres Antidiabetikum neben Insulin eingeschränkt. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Kombinationstherapie um weitere orale Antidiabetika erweitert. In einer Ergebnisdarstellung für die Studie D1690C00006 waren zudem die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation abgebildet, also auch für Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, einem Alter ≥ 75 Jahren und einer Behandlung mit Schleifendiuretika (etwa 14,5% bis 25,5% der Studienpopulation). Für diese Patientengruppen ist eine Anwendung von Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen. Angaben, inwiefern eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation gegeben ist, fehlen. Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopu-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u. a. 8, 9, 16, 18, 48, 49	**3) Kombinationsbehandlung mit Insulin**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lationen aus den Versuchsarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Dapagliflozin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.
	FAZIT: **Das Design der Studien, die der Zulassung von Dapagliflozin in Kombinationsbehandlung mit Insulin zugrunde liegen, wurde mit der Zulassungsbehörde abgestimmt und entspricht den obligat zu erfüllenden Kriterien der EMA. Die Insulinbehandlung war nach Vorgaben der EMA bis auf eine notwendige Rescue-Medikation möglichst stabil zu halten. Dies ist plausibel, da ein Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen einer Dapagliflozin- und einer Vergleichsgruppe nur unter diesen Voraussetzungen möglich ist.** Wir schlagen eine Nutzenbewertung auf Grundlage der Studiendaten vor, die von der EMA für die Zulassung von Dapagliflozin in der Kombinationsbehandlung mit Insulin herangezogen wurden.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 60	**4) Stellenwert einer Insulindosisreduktion**	**Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)**
	Der pharmazeutische Unternehmer führt an, dass in den Behandlungs-Armen inklusive Dapagliflozin in der Studie 1690C00006 nach 48 Wochen durchschnittlich -11,24 IE Insulin bzw. -7,49 IE Insulin weniger appliziert wurde. Dies entsprach jeweils einer statistisch signifikanten Insulindosiseinsparung vs. der Vergleichstherapie. Zur klinischen Wertigkeit einer Insulindosisreduktion nimmt das IQWiG in seiner Bewertung nicht weiter Stellung. Aus unserer Sicht ist eine Insulindosisreduktion für den Patienten klinisch relevant. Die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA betont die Bedeutung der Insulindosisreduktion, insbesondere im Hinblick auf die damit assoziierte Gewichtsabnahme bei Übergewicht und die Verringerung des Hypoglykämierisikos [10]. In ihrer Richtlinie zur Durchführung klinischer Prüfungen bei Diabetes mellitus bewertet die EMA eine relevante Reduktion der Insulindosis als maßgeblichen Effektivitätsparameter einer Intervention [10]. In dieser Richtlinie nimmt die EMA wie folgt Stellung: „In insulin-treated type 2 diabetic patients, the entire elimination of the need for insulin in a clinically meaningful proportion of patients, or a relevant reduction in insulin dose accompanied by a clinically meaningful improvement in the evolution of body weight or reduction in hypoglycaemic events could be considered as a relevant measure of efficacy, in addition to improvement in or maintenance of HbA_{1C}“ [10]. Auch der European Public Assessment Report (EPAR) zu Forxiga® weist auf die klinische Relevanz einer Insulindosisreduktion hin, die hier als sekundärer Endpunkt berücksichtigt wird: „Mean daily insulin dose (adjusted mean change from baseline at Week 24 (LOCF), including data after insulin up-titration) and the proportion of subjects with a decrease of at least 10% in daily insulin dose were as-	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme oder eine Insulindosiseinsparung auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 60	**4) Stellenwert einer Insulindosisreduktion**	**Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)**
	sessed as secondary endpoints in study D1690C00006“ [3].	
	FAZIT: **Reduktionen der Insulindosis, die mit einem günstigen Einfluss auf das Körpergewicht oder mit einer Reduktion des Hypoglykämierisikos einhergehen, sind klinisch relevant und als maßgeblicher Effektivitätsparameter zu werten. Insulindosisreduktionen sollten daher grundsätzlich als Wirksamkeitsparameter in der Beurteilung neuer Therapien berücksichtigt werden.** Wir schlagen vor, den klinischen Stellenwert einer relevanten Insulindosisreduktion in der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin zu berücksichtigen.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 61	**5) Kosten für zusätzliche notwendige Leistungen**	**Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)**
	Der pharmazeutische Unternehmer stellt fest, dass bei der Applikation von Insulin Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das IQWiG nicht folgen. Der Nutzen und die Notwendigkeit einer Blutzuckerselbstmessung für insulinpflichtige Patienten mit Typ 2 Diabetes sind unstrittig. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fasst Informationen zur Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen wie folgt zusammen: „Insulinpflichtige Diabetiker sind darauf angewiesen, dass sie ihrem Körper zum Teil mehrfach täglich vor den Mahlzeiten über Spritzen oder mit Hilfe einer Pumpe Insulin zuführen. Zuvor müssen die Patientinnen und Patienten ihren Blutzuckerwert selbst messen, damit sie die Menge an Insulin möglichst präzise an den aktuellen Bedarf anpassen können. Deshalb benötigt diese Patientengruppe Blutzuckerteststreifen; die Kosten dafür werden weiterhin uneingeschränkt von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen“ [11]. In einem weiteren Dokument des G-BA, das die Berücksichtigung der Kosten für Blutzuckerteststreifen bestätigt, heißt es: „Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden“ [12]. Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sind eine Voraussetzung, um Blutzuckerselbstmessungen durchführen zu können.	siehe Argumentation zu Kosten bei AstraZeneca/BMS

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 61	**5) Kosten für zusätzliche notwendige Leistungen**	**Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)**
	FAZIT: **Der Nutzen und die Notwendigkeit einer Blutzuckerselbstmessung für insulinpflichtige Patienten mit Typ 2 Diabetes sind unstrittig. Hierfür benötigt der Patient Blutzuckerteststreifen und Lanzetten.** Wir schlagen vor • die Aussage „Dem kann das IQWiG nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulin-Injektion nicht regelhaft vorsieht“ zu streichen sowie • die Kosten von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für insulinpflichtige Diabetiker anzuerkennen und diese innerhalb der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Forxiga. Fachinformation [online]. November 2012 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.fachinfo.de
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A 12-18 [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 19.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Nr. 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf
3. European Medicines Agency (EMA). Forxiga: European public assessment report [online]. 18.09.2012 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Kurzfassung [online]. 13. März 2013; AWMF Register: Nr.: nvl-001g [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Bundesanzeiger 2008; 60 (112): 2746 [Zugriff: 25.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf
7. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin: Fachinformation [online]. Juni 2012 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.fachinfo.de
8. Heumann Pharma. Fachinformation Glibenclamid 3,5 Heumann: Fachinformation [online]. Juli 2010 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.fachinfo.de
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Hyperglykämie-Management bei Typ-2-Diabetes: ein patientenzentrierter Ansatz. Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; DOI 10.1007/s00125-012-2534-0
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14. Mai 2012. (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1) [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Themenschwerpunkt: Verordnungseinschränkung bei Harn- und Blutzuckerteststreifen [online]. Stand: 04.10.11 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung/teststreifen/
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA). Wirkstoff: Linagliptin [online]. 01.03.2013 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-184/Nutzenbewertung_Linagliptin%20Neues%20AWG_G-BA.pdf

5.7 Stellungnahme Dr. Gerhard Klausmann, Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V.

Datum	05. April 2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin
Stellungnahme von	Dr. Gerhard Klausmann für den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann, BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung des SGLT-2-Hemmers Dapagliflozin aus, dass es keinen Zusatznutzen festzustellen vermag. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen nach Überzeugung der Autoren dieser Stellungnahme klar zu bejahen. Als besondere Vorteile von Dapagliflozin sind die Gewichtsreduktion und das niedrige Hypoglykämierisiko zu nennen [1-7]. Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird durch eine Reihe von Studien belegt. Signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei sehr niedrigem Hypoglykämie-Risiko und positive Effekte auf das Körpergewicht wurden sowohl für die Monotherapie als auch für den Einsatz als Kombinationspartner von Metformin, dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Insulin gefunden [1-6] [7].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann, BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. In seiner Einschätzung von Dapagliflozin als Monotherapie sowie als Kombinationspartner von Metformin und Sulfonylharnstoffen schließt das IQWiG Studien mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid aus seiner Betrachtung aus. Als Grund wird angeführt, dass Glipizid in Deutschland aktuell nicht verfügbar sei (das vertreibende pharmazeutische Unternehmen hatte im Jahr 2007 keine Verlängerung der Zulassung beantragt). Dies kann für die Bewertung keine Rolle spielen. Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Vergleichsstudie auch in Deutschland zugelassen und verfügbar. Bei Glipizid handelt es sich derzeit um den weltweit am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoff, während Glibenclamid in vielen Ländern nicht mehr erhältlich ist. Es gibt keinerlei Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Glipizid und anderen Sulfonylharnstoffen. Auch in der Meilenstein-Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) wurde Glipizid gleichberechtigt neben Glibenclamid und Chlorpropamid verwendet [8]. Unter ausdrücklichem Verweis auf seine Nutzenbewertung „Saxagliptin/Metformin“ (IQWiG-Berichte – Nr. 152; 13.02.2013) argumentiert das IQWiG, eine Vergleichbarkeit von Glipizid mit den anderen Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid sei nicht gegeben. Wir halten diese Argumentation nach wie vor für falsch,	Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann . Die randomisierte, doppelblinde, Phase-III Studie des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid (Studie D1690C00004) wurde daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann, BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sie ist klinisch und wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Drei Vergleichsstudien, die eine Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid ergeben haben [9-11], werden vom IQWiG aufgrund einer Studiendauer von weniger als 24 Wochen als nicht interpretierbar angesehen. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden, da gerade die frühe Phase einer Therapie sich besonders zur Beurteilung ihrer Wirksamkeit und Risiken eignet.	
	2. In der Nutzenbewertung für Dapagliflozin in der Monotherapie schließt das IQWiG Studien bzw. Patienten aus, bei denen keine Metformin-Unverträglichkeit vorlag. Das Institut führt an, die Daten seien für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, weil Dapagliflozin bei Patienten ohne Metformin-Unverträglichkeit nicht zulassungskonform verwendet worden sei. Dem ist klar zu widersprechen. Nach allen bisherigen Erfahrungen spielt es für die Wirksamkeit einer Substanz nicht die geringste Rolle, ob eine Unverträglichkeit gegen eine andere Substanz vorliegt. Die im übrigen von den Zulassungsbehörden in vollem Umfang anerkannten Studiendaten wären also sehr wohl für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann, BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		§ 35a SGB V definierten Bereich beginnt. Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.
	3. In seiner Einschätzung von Dapagliflozin als Kombinationspartner von Insulin moniert das IQWiG das Studiendesign der vorgelegten Studien D1690C00006 [12], D1690C00018 [13] und D1690C00019 [14], demzufolge die Insulintherapie unverändert fortgeführt wurde. Deshalb, so das IQWiG, seien Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin nicht möglich. Dem ist zu entgegnen, dass der Effekt einer Add-on-Therapie nur durch Beibehaltung der Insulindosis zu ermitteln ist. Andernfalls bliebe unklar, ob der beobachtete Effekt auf die Optimierung der Insulintherapie oder auf die Add-on-Therapie zurückzuführen ist. Zweifel an der Stringenz der Kriterien der Nutzenbewertungen des IQWIG ergeben sich auch aus der Einlassung in der erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zu Linagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 144, 29.11.2012). Hier nämlich bezog das IQWiG eine Vergleichsstudie von Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin mit der Begründung nicht ein, dass die Dosis des Sulfonylharnstoffs – übrigens im Einklang mit den Empfehlungen der Fachinformationen – gemäß den Blutglukosewerten	

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann, BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angepasst wurde. „Die Ergebnisse der Studie sind daher für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht interpretierbar“, schrieb das IQWiG. In der aktuellen Nutzenbewertung hingegen moniert das Institut die fehlende Optimierung der Insulintherapie. Von großer Bedeutung für die Frage nach einem Zusatznutzen von Dapagliflozin erscheint aus unserer Sicht der Aspekt der Therapiesicherheit. Es gibt zahlreiche Belege, die den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko attestieren – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [15-17]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben eher im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [18]. Für Deutschland wurde sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe berichtet [19]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [20,21]. Die kürzlich publizierte Nationale VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ weist explizit darauf hin, dass langwirkende	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Symptomatische bestätigte Hypoglykämien sind patientenrelevant. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien waren nicht geeignet einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann, BVND

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen können; hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGRF < 60 ml/min) gefährdet [22]. Wörtlich heißt es: „… weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien …“ [22]. Das Nebenwirkungsprofil von Sulfonylharnstoffen widerspreche häufig den individuellen Therapiezielen. Demgegenüber geht von Dapagliflozin kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko aus [1-7]. Vor diesem Hintergrund ist ein deutlicher Zusatznutzen des SGLT-2-Hemmers erkennbar: niedriges Hypoglykämie-Risiko und günstige Gewichtsentwicklung. Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme kritisieren, dass das IQWiG dem SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin jeglichen Zusatznutzen abspricht. Die Argumentation des Instituts ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Erneut ist zu beklagen, dass den Diabetes-Patienten in Deutschland der Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie des Diabetes mellitus verwehrt werden soll.	Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gemäß § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA und nicht auf Basis eines Wirkmechanismus.

Literaturverzeichnis

1. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care 2010;33:2217-2224

2. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011;34:2015-2022

3. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1020-1031

4. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010;375:2223-2233

5. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011;13:928-938

6. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:405-415

7. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2012;72:2289-2312

8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853

9. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Ther 1993;15:1031-1040

10. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. Diabetes Care 1992;15:75-80

11. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 1994;17:45-49

12. D1690C00006: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24*-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on insulin. Verfügbar unter http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00006 [zuletzt aufgerufen: 19.03.2013]. 2010

13. D1690C00018: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebocontrolled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Verfügbar unter http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00018 [zuletzt aufgerufen; 19.03.2013]. 2011

14. D1690C00019: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular

disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Verfügbar unter http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00019 [zuletzt aufgerufen: 19.03.2013]. 2011

15. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399

16. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121

17. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342

18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589

19. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012;35:972-975

20. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418

21. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-1572

22. Abholz HH, Egidi G, Gries A, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (Kurzfassung vom 13. März 2013). Verfügbar unter http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf (zuletzt aufgerufen am 18.3.2013). 2013

5.8 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forgixa®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. März 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin+ Humaninsulin bzw. Humaninsulin alleine gibt [1]. Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), hat bei der Europäischen Zulassungsagentur EMA einen anderen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin zur Zulassung eingereicht. Daher nimmt Boehringer Ingelheim im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin.	
Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und mit dem G-BA in	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine wissenschaftliche Diskussion einzusteigen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll und notwendig, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gleichstellung von Humaninsulin und Analoginsulinen Die Berücksichtigung von Analoginsulinen (die u.a. Bestandteil der Zulassungsstudie sind) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde bislang vom G-BA mit der Begründung abgelehnt, da hier der Langzeitnutzen und –schaden nicht ausreichend belegt sei, sowie ein Verordnungsausschluss für kurz- und lang-wirkende Analoginsulinen vorliege, solange diese mit Mehrkosten im Vergleich zu Humaninsulin verbunden sind. Mit Beschluss vom 21.02.2013 vertritt der G-BA die Ansicht, dass eine gemeinsame Festbetragsgruppe von Human- und Analoginsulinen gebildet werden kann, da die Insulingruppen (lang wirkende Insuline, kurz wirkende Insuline, Mischinsuline) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar seien [2]. Ziel der Zulassungsstudien ist der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien. Dabei wurde die zur Zulassung anstehende Substanz gemäß dem „Standard of Care“ und den Empfehlungen der nationalen und in-	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Diese Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ternationalen Fachgesellschaften als zusätzliche Gabe zu Insulin untersucht. Somit wurden in den jeweiligen Studienarmen Patienten sowohl mit Human- als auch mit Analoginsulintherapie eingeschlossen, wobei - entsprechend der Behandlungsrealität - Analoginsulin häufiger als Humaninsulin zur Behandlung eingesetzt wurde. Die Verwendung von Analoginsulinen ist in Deutschland und in allen westeuropäischen Ländern fester Bestandteil der medikamentösen Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus geworden, bei denen eine Notwendigkeit zur Insulintherapie besteht. In Deutschland umfasst der Anteil der abgegeben Packungen mit Analoginsulinen derzeit 49% (Stand: Dezember 2012) [3], in den fünf größten europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und Spanien) derzeit 73,9% mit stetigem, leichtem Zuwachs innerhalb der vergangenen zwei Jahre. Die Verwendung von Analoginsulinen in den europäischen Zulassungsstudien spiegelt somit die nationale und internationale Behandlungsrealität wider. Auch die evidenzbasierte Leitlinie der DDG zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bestätigt, dass eine intensivierte Insulintherapie mit Humaninsulin oder	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Analoginsulin gleichermaßen durchgeführt werden kann [4]. Dies bedeutet, dass der Arzt nach den Leitlinien und den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin bei der Wahl des Therapieregimes individuell entscheiden kann, welches Insulin den Bedürfnissen des Patienten an eine wirksame, sichere und zu den Lebensverhältnissen passende Therapie am besten entspricht. Auch mit dem Beschluss zur Festbetragsgruppenbildung Human- und Analoginsuline stellt der G-BA fest, dass beide Insulingruppen therapeutisch vergleichbar sind und Wirtschaftlichkeit im Rahmen der AMR besteht [2]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Ausschluss der Patientenpopulation, die in den Zulassungsstudien mit Analoginsulinen als Basistherapie behandelt wurden, weder den Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften noch dem „Standard of Care“, also der realen Versorgungssituation der Patienten entsprechen würde. Vielmehr würde dieser Ausschluss einer großen Patientengruppe (Patienten mit einer Analoginsulintherapie) zu einer Verzerrung der Daten der Studienpopulation führen und damit wären die Ergebnisse einer Bewertung des Zusatznutzens nicht ohne Weiteres auf die Behandlungsrealität übertrag-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bar. Ein „post hoc“ (nach Studienende) vorgenommener Ausschluss von Studienpatienten mit einer Analoginsulintherapie würde zudem zu einer substantiellen Verringerung der statistischen Power und damit der medizinischen Aussagekraft der jeweiligen Studie führen. Daher sollte bei der Ermittlung eines Zusatznutzens in der Kombination mit einer Insulintherapie die gesamte Studienpopulation der vorgelegten Zulassungsstudien – Patienten mit Human- und Analoginsulintherapie – Eingang finden. Allein die Berücksichtigung der gesamten vorliegenden Evidenz ermöglicht eine umfassende wissenschaftliche Bewertung des Zusatznutzens einer Substanz unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation der Patienten.	
	Das IQWiG war zur vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers verpflichtet Wie bereits im Rahmen der Stellungnahme der Firmen BI/ Lilly zum IQWiG-Bericht – Nr. 111, Auftrag A11-19, Version 1.0, Stand: 28.12.2011 sind BI/Lilly der Auffassung, dass das IQWIG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung der Dossiers verpflichtet wäre [5]. So hätte es anhand des Dossiers zu Dapagliflozin auch eine wei-	Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Dapagliflozin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungspräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8 Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWIG ist frei von Verfahrensfehlern; insbesondere war das IQWiG nicht verpflichtet, den Nutzen von Dapagliflozin gegenüber der vom

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tergehende inhaltliche Bewertung durchführen müssen. Eine Nutzenbewertung gegenüber Sulfonylharnstoffen (SH) bzw. Insulin ist immer dann erforderlich, wenn diese Substanzen aus fachlicher Sicht oder aufgrund des Auftrags des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht kommen. Dies ergibt sich bereits aus § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V. Danach gilt ein Zusatznutzen nur dann als nicht belegt, wenn der pharmazeutische Unternehmer (pU) die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorlegt. Diese gesetzliche Fiktion tritt also nur ein, wenn der pU bereits in formaler Hinsicht seinen Beibringungspflichten nicht oder nicht vollständig genügt, nachdem der G-BA den Unternehmer hierzu auffordert. An diesen Voraussetzungen fehlt es hier. Denn eine einschneidende Rechtsfolge ist, wie § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V klarstellt, nur für den Fall der Verweigerung von Mitwirkungspflichten vorgesehen. Dies bedingt, dass die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung auch Folge des in § 35a SGB V sowie § 4 AM-NutzenV normierten „Rechts des ersten Zugriffs“ des pU ist. Hiermit wollte der Gesetzgeber den Untersu-	pharmazeutischen Unternehmer selbst gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	chungsgrundsatz, also die Pflicht der Verwaltungsbehörde, den Sachverhalt von Amts wegen zu ermitteln, im Ansatz beschränken und eine begrenzte Beibringungspflicht des pU begründen (vgl. auch Kap. 5 §5 Abs. 1 VerfO G-BA). Diese Verfahrensentscheidung des Gesetzgebers muss zur Konsequenz haben, dass die Angaben des pU im Dossier die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung darstellen. Übermittelt der pU ein vollständiges Dossiers, ist es für das weitere Verfahren wiederum konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig auszuwerten. Dies betrifft alle Module und Aspekte des Dossiers (insbesondere auch Ergebnisse hinsichtlich aller Endpunkte). Das IQWiG darf also nicht Informationen im Vorhinein beschränken und andere Informationen unberücksichtigt lassen. Vielmehr muss der Sachverhalt mit Blick auf alle rechtlich denkbaren Varianten geprüft werden. Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich schließlich auch aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA. Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom	Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder dem pharmazeutischen Unternehmer noch dem IQWiG oder sonst einem vom G-BA beauftragten Dritten gemäß § 35a Abs.2 Satz 2 SGB V, sondern dem G-BA selbst obliegt (vgl. BT-Drs.17/2413, Seite 21, linke Spalte:„Der Gemeinsame Bundesausschuss legt die Vergleichstherapie fest.“). Das Gesetz legt dies zwar nicht ausdrücklich fest. Aus der an den G-BA gerichteten gesetzlichen Aufgabenzuweisung, den Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (§ 35a Abs.1 Satz 1 SGB V), folgt jedoch zugleich das Recht, die für die Durchführung der vergleichenden Nutzenbewertung erforderlichen, insbesondere methodischen Festlegungen, zu denen die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gegenüber der der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einen neuen Wirkstoff ermittelt werden soll, unzweifelhaft gehört, zu treffen. Dem entspricht, dass der G-BA gemäß § 35a Abs.7 Satz 1 SGB V i.V.m. § 8 Abs.2 Satz 3 AM-NutzenV den pharmazeutischen Unternehmer dazu beraten soll, welche Unterlagen und Studien für die

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen. Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten- inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte etc. verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen. Alternative zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, mit Metformin und SH-Unverträglichkeit – Indikation Monotherapie Aus Sicht des pU sollten DPP-4-Inhibitoren zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten sein, die mit Metformin und SH nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Die fehlende Eignung für SH für diese Patientengruppe begründet sich nach Ansicht des pU mit dem gehäuften Auftreten von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme. Aus Sicht des IQWiG	Nutzenbewertung und für die Erstellung des Dossiers vorzulegen sind sowie gegenüber welchen zweckmäßigen Vergleichstherapie der Nachweis des Zusatznutzens im Dossiers zu führen ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, auch bei Patienten in höherem Lebensalter

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handelt es sich hierbei um eine nicht klar abgrenzbare Teilpopulation, die daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Desweiteren führt das IQWiG aus, dass das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahme keine Kontraindikationen für bestimmte Patientenpopulationen darstellten. Auch diene die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dazu alle Fallkonstellationen abzudecken. Dieser Ansicht widersprechen Boehringer Ingelheim und Lilly aus folgenden Gründen: 1. Eine klar abgrenzbare vulnerable Patientengruppe ist identifizierbar Es gibt eine klar abgrenzbare Patientengruppe in der Dapagliflozin-Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit), für die eine Sulfonylharnstofftherapie nicht in Frage kommt und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist). Es handelt sich hier um Patienten der sogenannten „Zweiten Stufe“ (Basistherapie plus Pharmaka-Monotherapie): Monotherapie nach DDG/DGIM bei Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikationen gemäß der aktuell veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) des Typ-2-Diabetes	oder mit kardiovaskuläre Vorerkrankungen, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin vs. DPP-4-Inhibitoren/ Metformin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[6]. Diese Patientengruppe kennzeichnet sich durch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, die durch zwei wesentliche Aspekte/ Mechanismen hervorgerufen werden können: a) Die Hypoglykämiegefährdung beruht zum einen auf dem spezifischen Wirkmechanismus der SH, die durch Bindung an den SUR1-Rezeptor auf den Beta-Zellen zu einer Insulinsekretion führt [7]. Die derzeit in Deutschland überwiegend verwendeten SH sind Glibenclamid und Glimepirid, d. h. die beiden SH mit der höchsten SUR1 Rezeptor-Affinität und längsten Halbwertzeit (etwa 9-10 Stunden). Dies bedeutet, dass durch die Glukose-unabhängige Insulinsekretion Insulin etwa 9- 10 Stunden ausgeschüttet wird, unabhängig von der Höhe der Blutzuckerwerte. Das Unterzuckerungsrisiko ist somit substanzeigen. Laut Fachinformation EugluconN (Glibenclamid) wird eine Hypoglykämiehäufigkeit von >1 - < 10% der Behandelten angegeben, die verzögert auftreten kann und dann zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen kann [8]. b) Zusätzlich zum substanzeigenen Hypoglykämierisiko besteht	Bei der Nutzenbewertung wird geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers. Pharmakologische Wirkprinzipien sind in der Regel nicht geeignet einen Zusatznutzen anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine patientenbezogene Unterzuckerungsgefährdung. Diese bedeutet, dass Patienten häufig in einem höheren Lebensalter und mit einer längeren Diabetesdauer eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung haben und in der Folge zu spät oder gar nicht Gegenregulationsmechanismen ergreifen können [9]. Eine weitere kritische Einflussgröße für Hypoglykämien unter Sulfonylharnstofftherapie ist die Ko-Medikation, insbesondere von nicht-selektiven Betablockern und zentralwirksamen Substanzen, die Warnsymptome einer Unterzuckerung verschleiern können [8]. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Unterzuckerungsrisiko bei Patienten in höherem Lebensalter und mit chronischer Nierenfunktionsstörung und kognitiver Dysfunktion. Zudem kann auch eine Alkoholzufuhr die blutglukosesenkende Wirkung von Glibenclamid (Euglucon N) in unvorhersehbarer Weise verstärken [8]. Die Prävalenz eines chronischen Alkoholmissbrauchs oder einer Alkoholkrankheit ist hoch und wird in Deutschland mit 6,2% angegeben [10]. Somit ist in dieser vulnerablen Patientenpopulation ein stark erhöhtes Risiko von schweren Unterzuckerungen bei einer Sulfonylharnstofftherapie klar definiert. In einer englischen prospektiven Studie mit Typ-2 Diabetikern unter Sulfonylharnstofftherapie traten bei 7% der Patienten innerhalb von 9-12 Monaten schweren Unterzuckerungsepisoden auf [11]. In einer aktuellen Untersuchung waren	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	10,7% aller stationären Einweisungen (nicht beschränkt auf Diabetiker) durch eine schwere Hypoglykämie infolge oraler Antidiabetika, in erster Linie SH, bedingt [12]. In Übereinstimmung mit der Prävalenz einer klar abgrenzbaren, Hypoglykämie-gefährdeten, vulnerablen Patientengruppe kommen auch nationale [4] und internationale Leitlinien, wie die U.S. amerikanischen Leitlinie [13], das aktuelles Positions-Statement der Europäischen und U.S. amerikanischen Fachgesellschaften [14] sowie das deutsche Disease Management Programm (DMP) Diabetes gemäß systematischer IQWIG-Bewertung [15] zu dem Schluss, dass einer Vermeidung von Hypoglykämien eine entscheidende Bedeutung in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 beigemessen werden muss. Dieser Einschätzung entspricht auch die aktuelle NVL des Typ-2 Diabetes, nach der „Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil aufweisen, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen“[6]. Für genau diese Hypoglykämie-gefährdete Patientengruppe besteht	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	jedoch bei einer Insulintherapie ein zu SH vergleichbares Risiko für Hypoglykämien [11]. Das durch Insulin erhöhte, relevante Hypoglykämierisiko bei einer alleinigen Insulintherapie ist auch in der NVL Therapie des Typ-2 Diabetes in der Bewertung durch DEGAM/AkdÄ benannt [6]. 2. Die NVL bestätigt den Einsatz von DPP-4 Inhibitoren oder SGLT- 2 für eine bestimmte vulnerable Patientengruppe Nach dem patientengruppenspezifischen Ausschluss der Hypoglykämie-induzierenden Substanzen SH oder Insulin ist nach der aktuellen NVL „Therapie des Typ-2 Diabetes“ für die hier relevante „Zweite Stufe“ nach der DDG/DGIM-Empfehlung (bei Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikationen) eine Pharmaka-Monotherapie mit einem DPP-4-Inhibitor oder einem SLGT-2-Inhibitor ohne Präferenz einer dieser beiden Medikationen aufgeführt [6]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der therapeutische Einsatz eines SLGT-2-Inhibitors (hier: Dapagliflozin) bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus zur Basistherapie plus Pharmaka-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Monotherapie in der beschriebenen vulnerablen Patientengruppe mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko daher der Versorgungsrealität entspricht und auch in den Leitlinien abgebildet ist. Gleichermaßen ist für die Bewertung eines frühen Zusatznutzens von Dapagliflozin die Auswahl einer Substanzgruppe ohne substanzeigenenes Hypoglykämierisiko, nämlich eines DPP-4-Inhibitors (hier: Sitagliptin) zweckmäßig und notwendig.	

Literaturverzeichnis

[1] Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/nutzenbewertung (Abgerufen am: 04.04.2013)

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1661/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

[3] IMS Health. IMS Deutscher Pharmamarkt (DPM) Stand 12/2012.

[4] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haering HU, Joost HG, et al. Medikamentoese antihyperglykaemische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009;4:32-64.

[5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation - über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbew ertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_**Z**D.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

[6] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapie des Typ-2-Diabetes - Kurzfassung. Version 1.0 - 13. März 2013. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_des_Typ-2-Diabetes_Version1.0_13.3.2013.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

[7] Ashcroft FM. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. Horm Metab Res 1996 Sep;28(9):456-63.

[8] Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Euglucon N (Stand: Oktober 2012). Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (Abgerufen am: 04.04.2013)

[9] Barnett AH, Craclock S, Fischer M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risk and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2010, 64 (8): 1121-1129

[10] Kufner H. Epidemiology of substance use and substance use disorders in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2010 Apr;53(4):271-83.

[11] UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007 Jun;50(6):1140-7.

[12] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011 Nov 24;365(21):2002-12.

[13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-S63.

[14] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012 Jun;55(6):1577-96.

[15] Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 99. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	04.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.12.2012 hat für Dapagliflozin mit dem Handelsnamen Forxiga® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.03.2013 die entsprechende „Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA); Wirkstoff: Dapagliflozin; nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie eine zugelassene Substanz aus dem gleichen Indikationsgebiet (Vildagliptin) bzw. deren Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vertreibt, bei welcher die Nutzenbewertung ebenfalls durchgeführt wird. Darüber hinaus hat die Novartis Pharma GmbH weitere Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus in der Entwicklung, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu vier Punkten Stellung wie folgt:

1) Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie,

2) Geforderte Mindeststudiendauer im indirekten Vergleich,

3) Umgang mit Studien mit Insulinanaloga,

4) Berücksichtigung von reduzierten Medikamentenkosten durch geringeren Verbrauch.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie In Tabelle 2 führt das IQWiG die zweckmäßige Vergleichsthera-pie an. Für die Population D wird die Therapie nur mit Humaninsulin als Vergleichstherapie benannt, wenn „Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist“. Nach unserer Meinung ist diese Definition nicht zielführend. Metformin ist nach den Leitlinien (1;2) als medikamentöse Therapie der ersten Wahl definiert, die vor allem dann nicht eingesetzt werden soll, wenn Kontraindikationen bestehen oder die Therapie nicht vertragen wird. Dies ist klar voneinander zu differenzieren: Patienten mit einer Kontraindikation mögen eine Metformin-Therapie theoretisch individuell vertragen, die vorliegenden klinischen Daten sprechen aber gegen den generellen Einsatz. Metformin wird daher nicht eingesetzt, wenn Kontraindikationen bestehen oder der individuelle Patient die Therapie aufgrund eines vorangegangenen Einsatzes nicht verträgt, so dass eine weitere Therapie nicht indiziert ist. Es ist anzunehmen, dass dies die überwiegende Mehrheit der Patientenpopulation ausmacht. „Wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist“ aber gut vertragen wird, würde man die Metformin-Therapie im Allgemeinen nicht beenden, wie dies das IQWiG unterstellt, sondern vielmehr im ersten Schritt eine Kombinationstherapie unter Beibehaltung von Metformin anstreben. Dies kann auch die Kombination mit Humaninsulin umfassen. Auch wenn es Fachgesellschaften gibt, die den Einsatz von Insulin allein schon an dritter Stufe in Erwägung ziehen, so ist dies auch hier nur eine von mehreren Optionen, aus denen patientenindividuell ausgewählt werden soll (2). Nur wenn davon	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war hireichend klar und unmisverständlich.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auszugehen ist, dass die Therapie mit Metformin gänzlich unwirksam ist und das Risiko den Nutzen überwiegt, ist anzunehmen, dass diese Therapie beendet würde. So formuliert auch das IQWiG selbst richtigerweise auf S. 7, 14 oben und 19 oben „…für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist." Eine bessere Formulierung des Hinweises zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin mit oder ohne andere orale Therapien wäre daher an dieser Stelle „wenn Metformin unwirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist". Der Anteil der Patienten der keinerlei klinische Reaktion auf eine angemessen dosierte Metformin-Therapie zeigt, sollte gegenüber den anderen beiden Kriterien einen sehr kleinen Anteil darstellen.	
2) Geforderte Mindeststudiendauer im indirekten Vergleich Im Abschnitt 2.7.2.1 führt das IQWiG auf Seite 30 unter „Studiendauer" an: „Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb bei geringer Evidenzlage oder für die Durchführung indirekter Vergleiche von einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen abgewichen werden sollte." Diese Argumentation des IQWiG widerspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin, da nicht die bestverfügbare Evidenz herangezogen wird und indirekte Vergleiche damit nahezu unmöglich werden. Dadurch, dass der G-BA in vielen Fällen zweckmäßige Vergleichstherapien wählt, die seit langem generisch sind, stammen viele der Studien mit diesen Therapien aus einer Zeit, in denen die Zulassungsstandards nicht mit den heutigen vergleichbar waren und damit Studien auch von kürzerer Dauer waren, als dies die EMA heute empfiehlt. Durch das Festhalten an einer Studiendauer von 24 Wochen, wird es unmöglich, solche historischen Studien in indirekten Vergleichen heranzuziehen und einen Zusatznutzen zu belegen.	Um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen, sind Studiendauern von 6 Monaten erforderlich. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3) Umgang mit Studien mit Insulinanaloga Auf Seite 37 im Abschnitt 2.7.2.1.4 führt das IQWiG an: „Für Studien, in denen (auch) Insulinanaloga verwendet werden, wird jeweils geprüft, ob diese für die Nutzenbewertung geeignet sind." Vor dem Hintergrund, dass der G-BA im Februar 2013 beschlossen hat, Festbetragsgruppen aus Humaninsulinen und Insulinanaloga zu bilden, ist nicht nachzuvollziehen, warum das IQWiG dann zwischen diesen Gruppen differenziert. Die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe ist nur dann gegeben, wenn keine relevanten Unterschiede zwischen den Therapien bestehen. Da dies aus Sicht des G-BA gegeben zu sein scheint, ist das Vorgehen des IQWiG nicht nachvollziehbar, wenn dieses die Einschätzung des G-BA teilen würde.	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Diese Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.
4) Berücksichtigung von reduzierten Medikamentenkosten durch geringeren Verbrauch Unter Punkt 3.2.2 des Bewertungsberichtes kritisiert das IQWiG, dass ein reduzierter Insulinverbrauch in der Kombinationstherapie nicht zu berücksichtigen sei, da die Fachinformationen eine Reduktion der Insulindosis regelhaft nicht vorsehen würden. Der G-BA hat analog zu den DPP4-Hemmern bei Dapagliflozin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Drei- und Vierfachfachtherapie	Mögliche Kosteneinsparungen die indirekt aus einer zusätzliche Gabe eines anderen oralen Antidiabetikums augrund einer Verringerung der Insulindosis resuliteren, sind im Rahmen einer Kosten- Nutzenbewertung zu ermitteln und können im Rahmen der frühen Nutzenbwertung nicht berücksichtigt werden.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(z.B. Teilpopulation D1) nur maximal eine Zweifachtherapie aus Metformin und Humaninsulin definiert. Dies kann zur Folge haben, dass unter z.B. der Dreifachtherapie geringere Dosierungen von Humaninsulin notwendig werden als mit der Zweifachtherapie. Da die Applikation von Insulin mit höheren Kosten verbunden ist, ist eine Reduktion der Insulindosis z.B. in der Dreifachtherapie gegenüber der Zweifachtherapie grundsätzlich bei den Kosten zu berücksichtigen, da auch die Mehrkosten durch die Dreifachtherapie gegenüber der Zweifachtherapie berücksichtigt werden. Eine ungleiche Behandlung ist hier nicht nachvollziehbar. So sehen die Fachinformationen für Humaninsuline (3-7) vor, dass deren Dosierung grundsätzlich individuell auf den Bedarf des Patienten eingestellt werden muss. Dies bedeutet, dass bei einer zu starken Blutzuckersenkung die Insulindosis entsprechend zu reduzieren ist. Dies gilt unabhängig von der weiteren antidiabetischen Therapie, die ggf. zusätzlich erfolgt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009 Oct;117(9):522-57.

(2) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Stand: 2013 March 13; URL: http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/ (abgerufen am 22. Mar 2013).

(3) B Braun. Fachinformation Insulin B. Braun Basal 40 I.E./ml. 2007.

(4) Berlin C. Fachinformation Berlinsulin© H. 2012.

(5) Lilly. Fachinformation Huminsulin©. 2012.

(6) Novo N. Fachinformation Actraphane©. 2012.

(7) Sanofi. Insuman© Comb 50 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. 2012.

5.10 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forgixa®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimer Strasse 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. März 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin+ Humaninsulin bzw. Humaninsulin alleine gibt [1]. Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Huminsulin (als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninuline) sowie als Co Marketing Partner von Boehringer Ingelheim für die Vermarktung des sich zurzeit im Zulassungsverfahren befindlichen SGLT-2 Inhibitors Empagliflozin als zweckmäßiger Vergleichstherapie im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin.	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Diese Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gleichstellung von Humaninsulin und Analoginsulinen Die Berücksichtigung von Analoginsulinen (die u.a. Bestandteil der Zulassungsstudie sind) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde bislang vom G-BA mit der Begründung abgelehnt, da hier der Langzeitnutzen und –schaden nicht ausreichend belegt sei, sowie ein Verordnungsausschluss für kurz- und lang-wirkende Analoginsulinen vorliege, solange diese mit Mehrkosten im Vergleich zu Humaninsulin verbunden sind. Mit Beschluss vom 21.02.2013 vertritt der G-BA die Ansicht, dass eine gemeinsame Festbetragsgruppe von Human- und Analoginsulinen gebildet werden kann, da die Insulingruppen (lang wirkende Insuline, kurz wirkende Insuline, Mischinsuline) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar seien [2]. Ziel der Zulassungsstudien ist der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien. Dabei wurde die zur Zulassung anstehende Substanz gemäß dem „Standard of Care“ und den Empfehlungen der nationalen und in-	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ternationalen Fachgesellschaften als zusätzliche Gabe zu Insulin untersucht. Somit wurden in den jeweiligen Studienarmen Patienten sowohl mit Human- als auch mit Analoginsulintherapie eingeschlossen, wobei - entsprechend der Behandlungsrealität - Analoginsulin häufiger als Humaninsulin zur Behandlung eingesetzt wurde. Die Verwendung von Analoginsulinen ist in Deutschland und in allen westeuropäischen Ländern fester Bestandteil der medikamentösen Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus geworden, bei denen eine Notwendigkeit zur Insulintherapie besteht. In Deutschland umfasst der Anteil der abgegeben Packungen mit Analoginsulinen derzeit 49% (Stand: Dezember 2012) [3], in den fünf größten europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und Spanien) derzeit 73,9% mit stetigem, leichtem Zuwachs innerhalb der vergangenen zwei Jahre. Die Verwendung von Analoginsulinen in den europäischen Zulassungsstudien spiegelt somit die nationale und internationale Behandlungsrealität wider. Auch die evidenzbasierte Leitlinie der DDG zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bestätigt, dass eine intensivierte Insulintherapie mit Humaninsulin oder	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Analoginsulin gleichermaßen durchgeführt werden kann [4]. Dies bedeutet, dass der Arzt nach den Leitlinien und den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin bei der Wahl des Therapieregimes individuell entscheiden kann, welches Insulin den Bedürfnissen des Patienten an eine wirksame, sichere und zu den Lebensverhältnissen passende Therapie am besten entspricht. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Ausschluss der Patientenpopulation, die in den Zulassungsstudien mit Analoginsulinen als Basistherapie behandelt wurden, weder den Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften noch dem „Standard of Care“, also der realen Versorgungssituation der Patienten entsprechen würde. Vielmehr würde dieser Ausschluss einer großen Patientengruppe (Patienten mit einer Analoginsulintherapie) zu einer Verzerrung der Daten der Studienpopulation führen und damit wären die Ergebnisse einer Bewertung des Zusatznutzens nicht ohne Weiteres auf die Behandlungsrealität übertragbar. Ein „post hoc“ (nach Studienende) vorgenommener Ausschluss von Studienpatienten mit einer Analoginsulintherapie würde zudem zu einer substantiellen Verringerung der statistischen Power und damit der medizinischen Aussagekraft der jeweiligen Studie führen.	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher sollte bei der Ermittlung eines Zusatznutzens in der Kombination mit einer Insulintherapie die gesamte Studienpopulation der vorgelegten Zulassungsstudien – Patienten mit Human- und Analoginsulintherapie – Eingang finden. Allein die Berücksichtigung der gesamten vorliegenden Evidenz ermöglicht eine umfassende wissenschaftliche Bewertung des Zusatznutzens einer Substanz unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation der Patienten. **Das IQWiG war zur vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers verpflichtet** Wie bereits im Rahmen der Stellungnahme der Firmen BI/ Lilly zum IQWiG-Bericht – Nr. 111, Auftrag A11-19, Version 1.0, Stand: 28.12.2011 sind BI/Lilly der Auffassung, dass das IQWIG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung der Dossiers verpflichtet wäre [5]. So hätte es anhand des Dossiers zu Dapagliflozin auch eine weitergehende inhaltliche Bewertung durchführen müssen. Eine Nutzenbewertung gegenüber Sulfonylharnstoffen (SH) bzw. Insulin ist immer dann erforderlich, wenn diese Substanzen aus fachlicher Sicht oder aufgrund des Auftrags des G-BA als zweck-	siehe Argnumentation zu gleichem Thema bei BI

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mäßige Vergleichstherapien in Betracht kommen. Dies ergibt sich bereits aus § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V. Danach gilt ein Zusatznutzen nur dann als nicht belegt, wenn der pharmazeutische Unternehmer (pU) die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorlegt. Diese gesetzliche Fiktion tritt also nur ein, wenn der pU bereits in formaler Hinsicht seinen Beibringungspflichten nicht oder nicht vollständig genügt, nachdem der G-BA den Unternehmer hierzu auffordert. An diesen Voraussetzungen fehlt es hier. Denn eine einschneidende Rechtsfolge ist, wie § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V klarstellt, nur für den Fall der Verweigerung von Mitwirkungspflichten vorgesehen. Dies bedingt, dass die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung auch Folge des in § 35a SGB V sowie § 4 AM-NutzenV normierten „Rechts des ersten Zugriffs“ des pU ist. Hiermit wollte der Gesetzgeber den Untersuchungsgrundsatz, also die Pflicht der Verwaltungsbehörde, den Sachverhalt von Amts wegen zu ermitteln, im Ansatz beschränken und eine begrenzte Beibringungspflicht des pU begründen (vgl. auch Kap. 5 §5 Abs. 1 VerfO G-BA). Diese Verfahrensentscheidung	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Gesetzgebers muss zur Konsequenz haben, dass die Angaben des pU im Dossier die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung darstellen. Übermittelt der pU ein vollständiges Dossiers, ist es für das weitere Verfahren wiederum konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig auszuwerten. Dies betrifft alle Module und Aspekte des Dossiers (insbesondere auch Ergebnisse hinsichtlich aller Endpunkte). Das IQWiG darf also nicht Informationen im Vorhinein beschränken und andere Informationen unberücksichtigt lassen. Vielmehr muss der Sachverhalt mit Blick auf alle rechtlich denkbaren Varianten geprüft werden. Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich schließlich auch aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA. Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen.	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten- inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte etc. verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen. **Alternative zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, mit Metformin und SH-Unverträglichkeit – Indikation Monotherapie** Aus Sicht des pU sollten DPP-4-Inhibitoren zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten sein, die mit Metformin und SH nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Die fehlende Eignung für SH für diese Patientengruppe begründet sich nach Ansicht des pU mit dem gehäuften Auftreten von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme. Aus Sicht des IQWiG handelt es sich hierbei um eine nicht klar abgrenzbare Teilpopulation, die daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Desweiteren führt das IQWiG aus, dass das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahme keine Kontraindikationen für	Siehe Argumentation zu gleichem Thema bei BI

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestimmte Patientenpopulationen darstellten. Auch diene die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dazu alle Fallkonstellationen abzudecken. Dieser Ansicht widerspricht Lilly aus folgenden Gründen: <u>1. Eine klar abgrenzbare vulnerable Patientengruppe ist identifizierbar</u> Es gibt eine klar abgrenzbare Patientengruppe in der Dapagliflozin-Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit), für die eine Sulfonylharnstofftherapie nicht in Frage kommt und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist). Es handelt sich hier um Patienten der sogenannten „Zweiten Stufe“ (Basistherapie plus Pharmaka-Monotherapie): Monotherapie nach DDG/DGIM bei Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikationen gemäß der aktuell veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) des Typ-2-Diabetes [6]. Diese Patientengruppe kennzeichnet sich durch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, die durch zwei wesentliche Aspekte/ Mechanismen hervorgerufen werden können:	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a) Die Hypoglykämiegefährdung beruht zum einen auf dem spezifischen Wirkmechanismus der SH, die durch Bindung an den SUR1-Rezeptor auf den Beta-Zellen zu einer Insulinsekretion führt [7]. Die derzeit in Deutschland überwiegend verwendeten SH sind Glibenclamid und Glimepirid, d. h. die beiden SH mit der höchsten SUR1 Rezeptor-Affinität und längsten Halbwertzeit (etwa 9-10 Stunden). Dies bedeutet, dass durch die Glukose-unabhängige Insulinsekretion Insulin etwa 9- 10 Stunden ausgeschüttet wird, unabhängig von der Höhe der Blutzuckerwerte. Das Unterzuckerungsrisiko ist somit substanzeigen. Laut Fachinformation EugluconN (Glibenclamid) wird eine Hypoglykämiehäufigkeit von >1 - < 10% der Behandelten angegeben, die verzögert auftreten kann und dann zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen kann [8]. b) Zusätzlich zum substanzeigenen Hypoglykämierisiko besteht eine patientenbezogene Unterzuckerungsgefährdung. Diese bedeutet, dass Patienten häufig in einem höheren Lebensalter und mit einer längeren Diabetesdauer eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung haben und in der Folge zu spät oder gar nicht Gegenregulationsmechanismen ergreifen können [9]. Eine weitere	Siehe Argumentation zu gleichem Thema bei BI

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kritische Einflussgröße für Hypoglykämien unter Sulfonylharnstofftherapie ist die Ko-Medikation, insbesondere von nicht-selektiven Betablockern und zentralwirksamen Substanzen, die Warnsymptome einer Unterzuckerung verschleiern können [8]. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Unterzuckerungsrisiko bei Patienten in höherem Lebensalter und mit chronischer Nierenfunktionsstörung und kognitiver Dysfunktion. Zudem kann auch eine Alkoholzufuhr die blutglukosesenkende Wirkung von Glibenclamid (Euglucon N) in unvorhersehbarer Weise verstärken [8]. Die Prävalenz eines chronischen Alkoholmissbrauchs oder einer Alkoholkrankheit ist hoch und wird in Deutschland mit 6,2% angegeben [10]. Somit ist in dieser vulnerablen Patientenpopulation ein stark erhöhtes Risiko von schweren Unterzuckerungen bei einer Sulfonylharnstofftherapie klar definiert. In einer englischen prospektiven Studie mit Typ-2 Diabetikern unter Sulfonylharnstofftherapie traten bei 7% der Patienten innerhalb von 9-12 Monaten schweren Unterzuckerungsepisoden auf [11]. In einer aktuellen Untersuchung waren 10,7% aller stationären Einweisungen (nicht beschränkt auf Diabetiker) durch eine schwere Hypoglykämie infolge oraler Antidiabetika,	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in erster Linie SH bedingt [12]. In Übereinstimmung mit der Prävalenz einer klar abgrenzbaren, Hypoglykämiegefährdeten, vulnerablen Patientengruppe kommen auch nationale [4] und internationale Leitlinien, wie die U.S. amerikanischen Leitlinie [13], das aktuelle Positions-Statement der Europäischen und U.S. amerikanischen Fachgesellschaften [14] sowie das deutsche Disease Management Programm (DMP) Diabetes gemäß systematischer IQWIG-Bewertung [15] zu dem Schluss, dass einer Vermeidung von Hypoglykämien eine entscheidende Bedeutung in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 beigemessen werden muss. Dieser Einschätzung entspricht auch die aktuelle NVL des Typ-2 Diabetes, nach der „Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil aufweisen, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen“[6]. Für genau diese Hypoglykämie-gefährdete Patientengruppe besteht jedoch bei einer Insulintherapie ein zu SH vergleichbares Risiko für Hypoglykämien [11]. Das durch Insulin erhöhte, relevante Hypogly-	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kämierisiko bei einer alleinigen Insulintherapie ist auch in der NVL Therapie des Typ-2 Diabetes in der Bewertung durch DEGAM/AkdÄ benannt [6]. <u>2. Die NVL bestätigt den Einsatz von DPP-4 Inhibitoren oder SGLT- 2 für eine bestimmte vulnerable Patientengruppe</u> Nach dem patientengruppenspezifischen Ausschluss der Hypoglykämie-induzierenden Substanzen SH oder Insulin ist nach der aktuellen NVL „Therapie des Typ-2 Diabetes“ für die hier relevante „Zweite Stufe“ nach der DDG/DGIM-Empfehlung (bei Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikationen) eine Pharmaka-Monotherapie mit einem DPP-4-Inhibitor oder einem SLGT-2-Inhibitor ohne Präferenz einer dieser beiden Medikationen aufgeführt [6]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der therapeutische Einsatz eines SLGT-2-Inhibitors (hier: Dapagliflozin) bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus zur Basistherapie plus Pharmaka-Monotherapie in der beschriebenen vulnerablen Patientengruppe mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko daher der Versorgungsrea-	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4 D Seite 27	lität entspricht und auch in den Leitlinien abgebildet ist. Gleichermaßen ist für die Bewertung eines frühen Zusatznutzens von Dapagliflozin die Auswahl einer Substanzgruppe ohne substanzeigenenes Hypoglykämierisiko, nämlich eines DPP-4-Inhibitors (hier: Sitagliptin) zweckmäßig und notwendig. **Nebenwirkungen von Huminsulin nicht konsistent mit der Fachinformation dargestellt** Im vorliegenden Dossier von Dapagliflozin nennt der pU als die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen der Insulintherapie das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Lilly als Zulassungsinhaber der Vergleichstherapie Huminsulin, möchte darauf hinweisen, dass die Fachinformation zu Huminsulin (Normal, Basal, Profil 3) lediglich die Hypoglykämien als häufigste unerwünschte Nebenwirkung nennt. Gewichtszunahmen werden in der Fachinformation nicht als auftretende Nebenwirkung beschrieben. Wir bitten diesen Sachverhalt bei der Bewertung zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

[1] Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/nutzenbewertung (Abgerufen am: 04.04.2013)

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1661/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

[3] IMS Health. IMS Deutscher Pharmamarkt (DPM) Stand 12/2012.

[4] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haering HU, Joost HG, et al. Medikamentoese antihyperglykaemische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009;4:32-64.

[5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation - über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbew ertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_**Z**D.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

[6] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapie des Typ-2-Diabetes - Kurzfassung. Version 1.0 - 13. März 2013. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_des_Typ-2-Diabetes_Version1.0_13.3.2013.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

[7] Ashcroft FM. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. Horm Metab Res 1996 Sep;28(9):456-63.

[8] Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Euglucon N (Stand: Oktober 2012). Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (Abgerufen am: 04.04.2013)

[9] Barnett AH, Craclock S, Fischer M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risk and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2010, 64 (8): 1121-1129

[10] Kufner H. Epidemiology of substance use and substance use disorders in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2010 Apr;53(4):271-83.

[11] UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007 Jun;50(6):1140-7.

[12] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011 Nov 24;365(21):2002-12.

[13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-S63.

[14] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012 Jun;55(6):1577-96.

[15] Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 99. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf (Abgerufen am: 04.04.2013)

[16] Lilly Deutschland. Fachinformation Huminsulin (Stand: April 2012). Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (Abgerufen am: 04.04.2013)

5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Am 15. März 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Dapagliflozin (Forxiga®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/ AstraZeneca GmbHG (a) in der Monotherapie wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. (b) als Add-on-Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren und zwar (i) in der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin, (ii) in der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) und (iii) in der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin für die Teilpopulation Dapagliflozin + Insulin + 1 bis 2 Orale Antidiabetika (Teilpopulation I) sowie für die Teilpopulation Dapagliflozin + Insulin allein (Teilpopulation II) im Vergleich zu Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist, veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass es für alle vier untersuchten Indikationen im eingereichten Dossier keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Mono- bzw. Kombinationstherapie gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gibt. Nach Auffassung des IQWiG haben die Hersteller abweichend vom Zulassungsstatus bzw. von der festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie: (i) für die Monotherapie mit Dapagliflozin die Metformin-Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert, Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet sowie eine zusätzlich Patientengruppe definiert, bei der Sulfonyl-harnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, für welche DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie benannt wurden. (ii) Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin haben die Hersteller keine Beschränkung auf die vom G-BA genannten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt und eine Zulassungsstudie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid als Komparator eingereicht, auf Basis welcher der Zusatznutzen abgeleitet werden soll und darüber hinaus zusätzlich eine Patientengruppe definiert, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. (iii) Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen auch wiederum Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet und darüber hinaus die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen eingeschränkt, für die Insulin noch nicht infrage kommt und hierfür die Kombination aus Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie benannt. (iv) Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist als zweckmäßiger Vergleichstherapie finden sich widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier. Erneut scheitert im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund der Abgrenzungsproblematik von Patientenkollektiven, hier eingeschlossenen Patienten ohne Metformin-Unverträg-lichkeit. Den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin folgend, muss auch in diesem Fall analog zur frühen Nutzenbewertung der Kombination von Saxagliptin mit Metformin, auf die sich das IQWiG selbst in seiner Bewertung hier bezieht, die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Wenn keine direkt vergleichenden Studien zu Vertretern aus derselben Wirkstoffklasse (Sulfonylharnstoffe) vorliegen, dagegen Zulassungsstudien im Vergleich zu anderen Vertretern dieser Wirkstoffklasse (Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid) verwertbare Aussagen liefern können und darüber hinaus keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Vergleichsstudien zwischen den Sulfonylharnstoffen sich zeigen, also durchaus von einem Wirkstoffklasseneffekt ausgegangen werden kann, wirkt das Vorgehen des IQWiG befremdlich, diese Evidenz aus rein formalen Gründen (Glipizid statt Glibenclamid oder Glimepirid als Vertreter der Sulfonylharnstoffe) zu negieren. Ferner gilt es auch die Position des IQWiG zu hinterfragen, inwieweit mit den Zulassungsstellen abgestimmte Festlegungen gegen die das Dossier einreichende Hersteller vorgebracht werden können. Letztlich bezieht sich die frühe Nutzenbewertung aufgrund ihres Zeitpunktes primär auf Evidenz aus den Zulassungsstudien, die den Kriterien der Zulassungsbehörden genügen müssen. Das Vorgehen des IQWiG ignoriert die Realitäten in der frühen Lebenszyklusphase von Innovationen und bedient sich rein formaler Erwägungen, um verwertbare Evidenz nicht in die Bewertung mit einzuschließen. Es manifestiert sich der Eindruck, dass Wirtschaftlichkeitsaspekte Vorrang vor einer wissenschaftlich fundierten Beleglage haben.	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Andreas Fritsche, Universitätsklinikum Tübingen) sowie eine Patientenvertreterin (Sabine Westermann, Deutscher Diabetiker Bund e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Das IQWiG merkt an, dass für die Dapagliflozin-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) verwendet wird, welche vom Vorgehen der Hersteller abweicht, die Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie nennen. Hierzu gilt es aus Sicht des vfa anzumerken, dass insofern eine	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe konstatiert werden kann, dieses Vorgehen durchaus angebracht ist. Ferner gilt es festzuhalten, dass den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin folgend, die bestverfügbare Evidenz eigentlich berücksichtigt werden muss. Wenn also keine direkt vergleichenden Studien zu Vertretern aus derselben Wirkstoffklasse (Sulfonylharnstoffe) vorliegen, dagegen Zulassungsstudien im Vergleich zu anderen Vertretern dieser Wirkstoffklasse (Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid) verwertbare Aussagen liefern können und darüber hinaus keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Vergleichsstudien zwischen den Sulfonylharnstoffen sich zeigen, also von einem Wirkstoffklasseneffekt ausgegangen werden kann, das Vorgehen der Hersteller durchaus zielführender als ein schwer oder kaum umzusetzender indirekter Vergleich sein kann. Das IQWiG moniert des Weiteren, dass darüber hinaus die Hersteller zusätzlich eine Patientengruppe definieren, bei der aus ihrer Sicht Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patienten werden DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie benannt. Eine eindeutige Charakterisierung dieser Patientenpopulation fehlt nach Auffassung des IQWiG. Diese Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt. Der vfa ist der Auffassung, dass insofern eine solche Patientenpopulation in der reellen Diabetes-Typ-II-Versorgung Relevanz haben sollte, und das hat sie in Anbetracht der Verordnungshäufigkeit von DPP-4-Inhibitoren und des Vorhandenseins von Kontraindikationen für Sulfonylharnstoffe für spezifische Subpopulationen definitiv, diese Population nicht einfach ignoriert werden kann. Auch hier gelten die Maximen der Evidenz-basierten Medizin, wonach bestverfügbare Evidenz nicht einfach unberücksichtigt bleiben kann.	Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren für die Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Effekten wie eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämien, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. Zudem werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation (Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen und bei denen Insulin noch nicht angezeigt ist) vorgelegt, sondern nur für die Gesamtpopulation. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin merkt das IQWiG analog zu seinen Kommentaren zur Monotherapie, dass das Vorgehen der Hersteller dahingehend abweiche, dass sie für diese Indikation Sulfonylharnstoffe + Metformin ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie nennen. Weiterhin merkt das IQWiG an, dass der Zusatznutzen auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid sei jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid wird im Weiteren insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen begründet, die angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme nach Auffassung des IQWiG zu stützen. Nähere Ausführungen hierzu sind der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewer-tung gemäß § 35a SGB V) laut IQWiG zu entnehmen. Der vfa schließt sich den Ausführungen des IQWiG nicht an und verweist auch auf seine Stellungnahme zu der vom IQWiG zitierten Nutzenbewertung. Nach Auffassung des vfa ist durchaus von einer Gleichwertigkeit von Glipizid mit den anderen Sulfonylharnstoffen auszugehen, zumal Glipizid zur Wirkstoffklasse der Sulfonyl-harnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid gehört und die Tatsache, dass es nicht mehr in Deutschland zugelassen ist, nicht bedeutet, dass es als zweckmäßige Vergleichstherapie unter dem Gleichwertigkeitspostulat ungeeignet sei. Das IQWiG selber wendet als methodischen Nachweis für einen Wirkstoffklasseneffekt Metaanalysen an (so z. B. im Vorbericht G09-01 aktuell geschehen: „In den vorgeschalteten Nutzenbewertungen wurden	Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann[29]. Die vorgelegten vergleichenden Studien mit dem Wirkstoff Glipizid wurden für die vorliegende Nutzenbewertung bewertet.

[29] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
endpunktspezifisch Wirkstoffe zu Wirkstoffklassen als Komparatoren zusammengefasst, sofern keine durch einzelne Wirkstoffe bedingte bedeutsame Heterogenität in den paarweisen Meta-Analysen vorlag“). Interessanterweise moniert das IQWiG, dass gegen eine Gleichwertigeit von Glipizid und Glibenclamid zumindest die in der Bewertung von Saxagliptin/Metformin angeführte numerisch stärkere HbA1(c)-Senkung unter Glibenclamid als unter Glipizid am Studienende der betrachteten Studien spreche. Dieses Vorgehen verwundert umso mehr, als bis dato das IQWiG in all seinen Bewertungen zu antidiabetischen Arzneimittelinterventionen den HbA1c-Wert als nichtvalidierten und somit für die (Zusatz)Nutzenbewertung ungeeigneten Endpunkt erachtete, geschweige denn seine Aussagen auf nummerische Unterschiede, also nicht statistisch signifikante Trendaussagen fußte. Noch in seiner letzten Bewertung zu oralen Antidiabetika (Linagliptin nach §35a SGB V (5b)) behauptet das IQWiG, dass es sich beim HbA1c-Wert um einen nicht validierten Surrogatendpunkt handelt (Abschnitt 2.7.2.4.3 Ergebnisse der Dossierbewertung A12-11). Wenn nun plötzlich derselbe Endpunkt vom IQWiG aufgrund nummerischer Unterschiede (nicht statistisch signifikant) angeführt wird, um eine Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid in Frage zu stellen, ist das Vorgehen zumindest als inkonsistent zu bezeichnen. Ähnliches gilt von Seiten des vfa zu den Kommentaren des IQWiG für die Indikation Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen festzuhalten, wo erneut dieselben Argumente wie für die vorangegangenen Indikationen vorgetragen werden. Zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin merkt das IQWiG an, dass die Nutzenbewertung für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt wird, deren Blutzucker mit Insulin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichsthe-	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapie wird die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie herangezogen (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist). Es werde zwar primär nach Auffassung des IQWiG angegeben, der zweckmäßigen Vergleichs-therapie des G-BA zu folgen, es finden sich jedoch widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier (z. B. Verwendung von Insulin anstelle von Humaninsulin, Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um weitere orale Antidiabetika). Dieser Argumentation des IQWiG folgt der vfa nicht. Nach Auffassung des vfa ist wiederum den Maximen der Evidenz-basierten Medizin folgend, genauestens zu untersuchen, inwieweit aus den im Rahmen des Herstellerdossiers eingereichten Daten ausreichend Evidenz zu identifizieren ist, die Rückschlüsse für den Zusatznutzen der untersuchten Kombinationsindikation zulassen. Da das IQWiG in der Vergangenheit Insuline bewertet hat und keinen Unterschied von Insulinanaloga zu Humaninsulin konstatiert hat (hier wird auf die hinlänglich bekannten IQWiG Berichte hingewiesen), scheint der Vorwurf des IQWiG, dass es widersprüchliche Angaben beispielsweise für die eingesetzten Insuline gäbe, nicht nachvollziehbar und eher unbegründet, sind doch nach Auffassung des IQWiG und diesbezüglich in der Vergangenheit in seinen eigenen Berichten so dokumentiert, alle Insuline gleichwertig. In einfachen Worten sollte die Terminologie Insuline versus Humaninsuline bezogen auf die erzielten therapeutischen Effekte eigentlich hier keine Rolle spielen. Hinsichtlich der Ergebnisse zur Monotherapie merkt das IQWiG an, dass der von den Herstellern durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) mit Placebo bzw. Diät als Brückenkomparator unter Einschluss auf der Dapagliflozin-Seite der placebo-kontrollierten Studie MB102013 ungeeignet sei, weil	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gemäß den Einschlusskriterien dieser Studie davon auszugehen sei, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufwies und die Patienten somit nicht zulassungskonform behandelt wurden. Dies gelte analog für die Studien auf der Sulfonylharnstoff-Seite. Somit werden weder diese Studien noch der durchgeführte adjustierte indirtekte Vergleich in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Nach Auffassung des vfa begeht das IQWiG hier einen Fehler in seiner Argumentationslinie. Selbst wenn davon auszugehen wäre, dass bei Teilen der Studienpopulationen der in den indirekten Vergleich einfließenden Studien nicht von einer Metformin-Unverträglichkeit auszugehen sei, mindert dies nicht die Aussagekraft des adjustierten indirekten Vergleichs, da die Wirksamkeit der ZVT (Sulfonylharnstoffe) nicht an der Metformin-Unverträglichkeit gemessen wird bzw. letztere nicht die Qualität eines Effektmodifikators besitzt, also durchaus Erkenntnisse zum Zusatznutzen der Dapagliflozin-Monotherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen aus der Studienpopulation unabhängig von einer Metformin-Unverträglichkeit erzielbar und von der Studienpopulation sowohl auf die Subpopulation mit als auch auf diejenige ohne Metformin-Unverträglichkeit übertragbar sind. Zu den Ergebnissen für die Kombinationstherapie von Dapa-gliflozin mit Metformin bemüht das IQWiG die bereits weiter oben vorgetragene Argumentation zur Nichtgleichwertigkeit von Glipizid und den anderen beiden Sulfonylharnstoffen und akzeptiert nicht die Studie D1690C00004. Hierzu verweist der vfa auf die bereits weiter oben ausgeführte Argumentation zum Vorliegen einer Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid bzw. Glimepirid. Bezogen auf die Ergebnisse der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen merkt das IQWiG an, dass der durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe ge-	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharn-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
genüber Metformin + Sulfonylharnstoffe (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) mit Sulfonylharnstoffe + Placebo als Brückenkomparator ungeeignet sei, weil die auf der Dapagliflozin-Seite eingeschlossene Studie D1690C00005 zwar eine Behandlung von Glimepirid + Dapagliflozin mit der Gabe von Glimepirid + Placebo vergleicht, die beiden identifizierten Studien auf der Komparator-seite (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) allerdings für die Fragestellung jedoch nicht relevant seien, da in der Studie von DeFronzo 1995 alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form) erhielten, womit diese Dosis die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg/Tag überschreite und in der Studie Goldstein 2003 der in Deutschland nicht zugelassene Sulfonylharnstoff Glipizid verwendet wird. Zudem erfülle die Studiendauer (18 Wochen) nicht das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Folglich ist auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den vorliegenden Daten nach Auffassung des IQWiG nicht realisierbar. Der vfa folgt dieser Argumentation des IQWiG nicht. Hinsichtlich der angeblichen Unverwertbarkeit der Studie von Goldstein 2003 ist auf die nach Auffassung des vfa zurecht postulierte Gleichwertigkeit der betrachteten Sulfonyl-harnstoffe hinzuweisen, wonach auch das Argument der fehlenden Zulassung von Glipizid in Deutschland zu relativieren ist, da bei Gleichwertigkeit auch eine Aussage aus diesem Vergleich für Gliebenclamid und Glimepirid möglich wird. Bezüglich der Dosierung von Glibenclamid in der Studie von DeFronzo aus dem Jahre 1995, ist der vfa der Auffassung, dass der Effekt von 15mg/Tag im Vergleich zu 10,5 mg/Tag zu diskutieren sei und nicht vorab die hieraus generierbare Evidenz negiert werden sollte. Insofern sich keine gravierenden Unterschiede in Abhängigkeit von der entsprechenden Dossierung zeigen,	stoffe durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Dapagliflozin-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin mit Sulfonylharnstoffen [Glibenclamid oder Glimepirid] vorliegen. Als Brückenkomparator ist die Therapie mit Sulfonylharnstoffen + Placebo gewählt worden. Auf der Dapagliflozin-Seite wurde die Studie D1690C00005 (Vergleich Glimepirid + Dapagliflozin vs. Glimepirid + Placebo) eingeschlossen. Die auf der Seite der Vergleichstherapie eingeschlossenen Studien (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) sind zur Beantwortung der zu Grunde liegenden Fragestellung jedoch nicht geeignet. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid /Tag überschreitet. Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Von einer Übertragbarkeit der in der Studie beobachteten Effekte auf die zulassungskonforme Behandlungssituation kann nicht ohne weiteres ausgegangen werden. Die Studiendauer der Goldstein 2003 erfüllte nicht das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Eine Studiendauer von 18 Wochen ist zu kurz, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für eine valide Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird ebenfalls von der EMA für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus in konfirmatorischen Studien empfohlen. Eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate ist wünschenswert, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sollte der indirekte Vergleich akzeptiert werden. Potenzielle Nebenwirkungseffekte, die auf den Dosisunterschied zurückzuführen sind, sollten ebenfalls diskutiert werden, ohne die zur Verfügung stehende Evidenz aus formalen Gründen ungeprüft zu lassen.	Zeitraum zu überprüfen. Die oben genannten Studien können nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.
Zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin merkt das IQWiG an, dass alle drei identifizierten Studien (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019) für die Nutzenbewertung ungeeignet seien, weil sie in den jeweiligen Vergleichsgruppen die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten studienprotokollbedingt weitgehend untersagten. Der vfa ist der Auffassung, dass auch dieses Vorgehen hinsichtlich seines Ergebniseinflusses diskutiert werden sollte, ohne vorab die Evidenz aus drei RCTs zu negieren. Wird weiterhin bei der Nutzenbewertung von Antidiabetika so verfahren, werden diese keine Chance haben, ihren Zusatznutzen zu zeigen, da entweder die fachinformations-konforme Anwendung mit Titration von Sulfonylharnstoffen, wie bereits geschehen, als unfairer Vergleich interpretiert wird oder wie im vorliegenden Beispiel für die Insulinschemata derselbe Vorwurf seitens des IQWiG erhoben wird. Somit finden sich die Hersteller vor dem Pseudo-Dilemma zulassungskonform, aber unfair bzw. fair, aber nicht zulassungskonform zu vergleichen und können per se die Erwartungshaltung des IQWiG nicht erfüllen. Für alle vier Indikationen gibt das IQWiG an, dass es keine Patientengruppen gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Ein pragmatischer Umgang mit der vorhandenen Evidenz aus in diesem Fall mehreren RCTs würde zu einem anderen Ergebnis	Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens drei Placebo – kontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018, D1690C00019) vorgelegt bei denen Patienten eingeschlossen waren, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation. In allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, also weder Insulintyp noch Therapieschema zu modifizieren. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studienhälfte ab Woche 25 eine Änderung des Therapieschemas bei Hypoglykämien und gleichzeitig sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten ermöglicht. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten sind die Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin + Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Um Hypo-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
führen. Das Vorgehen formale Aspekte in den Vordergrund zu stellen für eine rigide formulierte Forschungsfrage mit festgesetzten Vergleichstherapien, die aufgrund der in den Zulassungsstudien verwendeten Komparatoren nicht bedient werden können, ist zu hinterfragen. Wenn zusätzlich hierzu die umgesetzten adjustierten indirekten Vergleiche nicht akzeptiert werden, steht schlussendlich ihre Funktion als mögliche methodische Lösung bei fehlender direkter Evidenz zur Disposition.	und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorliegenden Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Weiterhin war die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Metformin als weiteres Antidiabetikum neben Insulin eingeschränkt. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Kombinationstherapie um weitere orale Antidiabetika erweitert. In einer Ergebnisdarstellung für die Studie D1690C00006 waren zudem die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation abgebildet, also auch für Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m2, einem Alter ≥ 75 Jahren und einer Behandlung mit Schleifendiuretika (etwa 14,5% bis 25,5% der Studienpopulation). Für diese Patientengruppen ist eine Anwendung von Dapagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen. Angaben, inwiefern eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation gegeben ist, fehlen. Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchsarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen zu den einzelnen Teilpopulationen sind aufgrund der methodischen Mängel für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Dapagliflozin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. April 2013
von 10.05 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

- Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**
  Herr Dr. Holler
  Frau Dr. Pahor
  Herr Dr. Runge
  Frau Rohwedder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Pfeil
Herr Dr. Rist

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Walter
Herr PD Dr. Diederich

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft:**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Dr. Joost

Angemeldeter Teilnehmer für die **Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum:**

Herr Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband Niedergelassener Diabetologen Deutschlands (BVND):**

Herr Dr. Klausmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Schreeb
Herr Dr. Mehlburger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Handrock
Frau Dr. Hiltl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Beck
Herr Prof. Dr. Brendel

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu TOP 5.1.1 unserer heutigen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel: Mündliche Anhörung im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V. Es geht hier konkret um das Produkt mit dem Handelsnamen Forxiga, ein Produkt, das bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden kann. Grundlage der heutigen Anhörung ist eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 12. März 2013, in der das IQWiG zu der Erkenntnis kommt, dass es aufgrund der Studien- und Datenlage keinen Zusatznutzen für alle vier vom pU betrachteten Indikationsgebiete sieht. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, mit denen wir uns heute etwas intensiver beschäftigen wollen.

Zum Ablauf der Anhörung. Die meisten, die hier sind, sind regelmäßige Gäste des Hauses und kennen das. Wir führen Wortprotokoll. Deshalb meine herzliche Bitte, jeweils vor einer Äußerung den Namen und die Institution, das Unternehmen oder die Organisation zu nennen, die Sie vertreten. Meine herzliche Bitte auch, möglichst nicht in epischer Breite das vorzutragen, was Gegenstand der schriftlichen Stellungnahme war, sondern die Dinge komprimiert auf den Punkt zu bringen, soweit das möglich ist, und vor allen Dingen den Schwerpunkt auf möglicherweise nach Abgabe der schriftlichen Stellungnahme gewonnene neue Erkenntnisse zu legen. Wir haben heute viele Stellungnehmer, die auch anwesend sind, sodass wir wirklich versuchen müssen, die Dinge relativ konzentriert abzuarbeiten; denn ansonsten können wir uns 5 bis 6 Stunden mit diesem Sachverhalt beschäftigen. Das ist weder in der Zeitplanung vorgesehen noch in unser aller Interesse.
Schriftliche Stellungnahmen haben abgegeben AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschungsgruppe Diabetes, MSD SHARP & DOHME, Janssen-Cilag, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Alle Stellungnahmen sind fristgerecht zum 05.04.2013 eingegangen.
Heute begrüße ich zu der Anhörung für AstraZeneca Herrn Dr. Runge, Frau Dr. Pahor und Herrn Dr. Holler sowie Frau Rohwedder, für Bristol-Myers Herrn Pfeil und Herrn Dr. Rist, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herrn Dr. Diederich, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herrn Professor Dr. Gallwitz und Herrn Professor Dr. Dr. Joost, für die Forschergruppe Diabetes e. V. des Helmholtz Zentrums begrüße ich Herrn Dr. Schnell. Herr Dr. Michailov und Frau Friedbertshäuser von MSD SHARP & DOHME fehlen noch. Für den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen begrüße ich Herrn Dr. Klausmann, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Schreeb und Herrn Dr. Mehlburger, für Novartis Frau Dr. Handrock und Frau Dr. Hiltl, für Lilly Frau Beck und Herrn Professor Dr. Brendel, für den vfa Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch. Herr Dr. Walter von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist inzwischen gekommen. Ich begrüße auch ihn. Falls noch jemand hier sein sollte, den ich nicht genannt habe, bitte ich um Meldung. – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir alle Teilnehmer erfasst.
Ich würde vorschlagen, dass AstraZeneca mit einer kurzen Einführung beginnt. Herr Runge, wir sind im wechselseitigen Miteinander erprobt. Wir sollten auf dieser Basis versuchen, strukturiert die im Bewertungsverfahren zutage getretenen kritischen Punkte abzuarbeiten. Mir wäre sehr daran gelegen, dass wir uns mit dem Votum der Arzneimittelkommission und

dem der Deutschen Ärzteschaft auseinandersetzen, die darauf hingewiesen hat, dass sie erhebliche Probleme mit dem Produkt sieht. Das wird im weiteren Verlauf der Diskussion sicherlich eine Rolle spielen.
AstraZeneca beginnt. Herr Dr. Runge, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Guten Morgen, Herr Vorsitzender! Guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. Wir sprechen heute über die Frage des Zusatznutzens eines neuen Wirkstoffes namens Dapagliflozin. Was ist neu? Es ist ein orales Antidiabetikum zur Behandlung des Typ-2-Diabetes und der erste Vertreter einer neuen Klasse. Das Medikament hemmt einen Natriumglukosetransporter in der Niere. Das führt wiederum dazu, dass über den Urin vermehrt Glukose aus dem Körper ausgeschieden wird. Ich glaube, es ist auch wichtig für die weitere Bewertung – deswegen sage ich das zu Beginn –: Das Produkt wirkt insulinunabhängig. Chemisch stammt die Substanz im Übrigen von der Apfelbaumrinde ab; das vielleicht nur am Rande. Man steht als Unternehmensvertreter nicht ganz ohne Stolz da, dass man diesen Forschungswettbewerb gewonnen hat und der Erste ist, der dieses Wirkprinzip auf den Markt gebracht hat. Ich weiß, dass wir jetzt viel zu dem „Ja, aber …“ und „Wissen Sie denn schon, was …?“ kommen. Wir können uns eigentlich nur drauf fokussieren, was wir schon an Daten haben. Ich glaube, es ist eine ganze Menge, was wir zu einem frühen Zeitpunkt vorweisen können.

Wir haben in die Nationale Versorgungs-Leitlinie zum Diabetes geguckt. Da steht ganz zu Anfang etwas zur Vereinbarung individueller Therapieziele. Ich habe drei Aspekte für die Diabetesbehandlung herausgegriffen. Da geht es um Therapieziele zum Thema Glukosestoffwechsel auf der einen Seite, aber auch Körpergewicht und Blutdruck auf der anderen Seite. Wir glauben, dass wir insbesondere zu diesen drei Aspekten mit dem Dapagliflozin eine echte therapeutische Alternative zum bestehenden Arsenal der Diabetologen und Hausärzte anbieten können.
Ganz kurz die Eigenschaften. Wir senken mit dem Produkt den HbA1c-Wert effektiv. Das können wir nachweisen. Das hat unter anderem zur Zulassung geführt. Hypoglykämien treten deutlich seltener auf als unter Sulfonylharnstoffen. In Kombination mit Insulin kann in sehr hohem und therapeutisch relevantem Ausmaß Insulindosierung und -dosis eingespart werden. Ich glaube, auch das ist bedeutsam. Der Kalorienentzug via Glukoseausscheidung beträgt ungefähr 70 g pro Tag, also 1 kg Zucker in zwei Wochen. Das kann man sich ganz gut bildlich vorstellen. Das führt zu einer in der Diabetestherapie häufig gewünschten relevanten Gewichtsabnahme. Es gibt dadurch auch einen diuretischen Effekt. Das führt dazu, dass der Blutdruck sinkt. Auch das ist ein willkommener Nebeneffekt für viele Patienten.
So haben wir uns eine Metaanalyse der kardiovaskulären Ereignisse angesehen, einen kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall, wo alle Phase-IIb- und Phase-III-Studien gepoolt wurden und wo wir einen positiven Trend für Dapagliflozin erkennen können, was in der Fachinformation unter Punkt 5.1 wiedergegeben worden ist. Das ist kein Beleg, aber zu einem frühen Zeitpunkt sicher ein Trend.
Jetzt haben Sie viele Aspekte gehört. Ich habe ein Zitat mitgebracht, das Aristoteles zugeschrieben wird. Er hat gesagt: Das Ganze ist größer als die Summe seiner Teile. Ich glaube, das darf man gerade bei diesem Produkt nicht aus den Augen verlieren, weil wir uns in der weiteren Folge sehr detailliert an den Einzelpunkten abarbeiten. Ich glaube, das Gesamtkonvolut ist das, was für die Versorgung entscheidend ist. Das dürfte der Grund sein, warum Dapagliflozin bereits kurz nach der Markteinführung aus unserer Sicht auch fast überraschend unheimlich viele Anhänger gefunden hat. Wir haben nach einem knappen halben

Jahr weit über 10.000 Patienten, die schon therapiert werden, häufig wiederholt therapiert werden. Wir sehen das aus den Packungsverordnungen; es wird von kleinen auf große Packungen umgestellt. Offensichtlich ist das individuelle Erlebnis zwischen Arzt und Patient so, dass man sagt: Der Therapieerfolg wird ertragbar, anders als zum Beispiel unter Sulfonylharnstoffen, bei denen häufig Unterzuckerung auftritt und die Patienten oft an Gewicht zunehmen.
Die unter Dapagliflozin häufiger auftretenden Harnwegs- und Genitalinfektionen sind immer ein Thema – ich weiß das aus vielen Gesprächen mit Beteiligten –, stellen aber, gemessen an den Verordnungszahlen und den Rückmeldungen aus der Versorgung, anscheinend kein großes Problem dar. Es ist natürlich ein relevantes Problem, wenn man eine solche Infektion hat; das möchte ich nicht bestreiten. Ich habe in der Fachinformation nachgesehen. Da heißt es zu diesem Punkt:

> Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Wir haben viel über die Verfahren der frühen Nutzenbewertung gesprochen, über Saldierung von Nutzen und Schaden. Mir war einfach wichtig, nochmals zu sagen: Die Anzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist im Vergleich zu SU nicht unterschiedlich. Es gibt sozusagen ein anderes therapeutisches Profil, auch ein anderes Nebenwirkungsprofil, aber die Gesamtraten sind in etwa gleich.
Was haben wir in der schriftlichen Stellungnahme gemacht? Wir haben eine Kommentierung der vorläufigen IQWiG-Bewertung vorgenommen. Ich glaube, es war eine der umfangreichsten Stellungnahmen, die wir bisher abgegeben haben. Im Kern ging es um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Glipizid als Komparator. Das hatten wir kürzlich an gleicher Stelle schon einmal diskutiert. Dann haben wir insbesondere darauf Wert gelegt, uns den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämie in Abhängigkeit von der Blutzuckersenkung anzusehen. Dann hatten wir weitere Subgruppenauswertungen im Anwendungsgebiet Add-on Insulin, um die Ableitung des Zusatznutzens zu stärken.
Zum Ende des allgemeinen Teils – das soll auch die Einführung sein – möchte ich noch eines ergänzen. Die mündlichen Anhörungen sollen laut Verfahrensordnung des G-BA insbesondere dazu dienen, über die Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie zu beraten. Aus den erfolgten frühen Nutzenbewertungen wissen wir, dass der G-BA dazu tendiert, gerade bei vielversprechenden therapeutischen Ansätzen, die am Beginn ihrer Evidenzverbreiterungskarriere stehen, Auflagen zu definieren, insbesondere dann, wenn ein Zusatznutzen zeitlich befristet oder unter Studienauflage zugesprochen wird. Auch darüber haben wir intensiv nachgedacht. Das ist sicher ein Punkt, wo wir ein oder zwei Ideen haben, die wir im weiteren Verlauf noch besprechen können, was da ein gangbarer und sinnvoller Weg wäre. – Das vielleicht zum allgemeinen Teil.
Ich würde einfach zum zweiten Punkt übergehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Auch das kann man kurzhalten. Es geht um die zweckmäßige Vergleichstherapie. Auch hier ist die arzneimittelrechtliche Zulassung von hoher Relevanz. Es geht erneut um die formale Frage, ob die Glipizidstudien für die Beratung herangezogen werden sollen. Es ist eine stark juristische Komponente, wie wir aus der letzten Anhörung gelernt haben, die diese Frage mitentscheiden wird. Wir haben im Prinzip eine de-

ckungsgleiche Argumentation zum Saxagliptin/Metformin-Verfahren vorgelegt. Ich glaube, das brauchen wir nicht zu wiederholen. Wir haben ein Rechtsgutachten beigelegt. Die Argumente liegen auf dem Tisch. Ich würde darauf verzichten, das alles durchzugehen, es sei denn, Sie wünschen das oder es gibt zu diesem Punkt noch Fragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aus meiner Sicht ist diese Frage beim letzten Mal erschöpfend diskutiert worden. Der G-BA hat entsprechende Folgerungen getroffen, die an dieser Stelle nicht zu erörtern sind. Ich frage aber trotzdem an die Bänke: Gibt es dazu noch Fragen? – Sonst würden wir einfach zum nächsten Punkt übergehen, Herr Runge. Dann können wir diese Verfahrensfrage aus dem letzten Protokoll abschreiben; dann haben wir es im Prinzip.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Kommen wir zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Wir haben modulweise zusammengefasst, was aus unserer Sicht wichtig ist. Beim Modul 4A geht es um die eingeschränkte Monotherapie. Dafür haben wir eine Zulassung. Wir haben aus der vorläufigen Nutzenbewertung des IQWiG gelernt, dass es ein formales Argument gegen unsere Studien gibt, das inhaltlich begründet wurde. Man muss wissen, dass Metformin von circa 8 bis 10 Prozent der Patienten zum Beispiel aufgrund dosisunabhängiger gastrointestinaler Reaktionen nicht vertragen wird. Das IQWiG steht auf dem Standpunkt, dass wir die Studie ausschließlich an solchen Patienten hätten durchführen müssen, damit diese Studie berücksichtigt werden kann; so habe ich das verstanden. Wir haben diese Studie genau nicht mit diesem Klientel durchgeführt, sondern mit Patienten, von denen wir ex ante nicht wussten, ob sie eine solche Metformin-Unverträglichkeit bekommen oder nicht. Jetzt ist die offene Frage, ob diese Studie verwertbare Daten für diese zugelassene Indikation enthält oder nicht. Das IQWiG hat das verneint. Würde man dem inhaltlich folgen, so würde man vermuten, dass Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit haben, anders auf die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Sulfonylharnstoff oder unserem Wirkstoff Dapagliflozin reagieren als solche, die diese Metformin-Unverträglichkeit nicht haben. Das ist der Standpunkt, den das IQWiG vertritt. Ich möchte die Stellungnahme entgegenhalten, die sich auch aus dem EPAR der europäischen Zulassungsbehörde ergibt, die genau das Gegenteil entschieden hat und die sagt – ich zitiere daraus –:

> … this is acceptable since the effect of dapagliflozin is not expected to be different in patients intolerant to metformin, which is the target population.

Die EMA hat also in Kenntnis des umfangreichen Studienmaterials genau den entgegengesetzten Schluss gezogen wie das IQWiG. Das ist sicher mit einer gewissen Unschärfe verbunden; das soll nicht in Abrede gestellt werden. Aber die Zulassungsbehörde hat diese Unschärfe, die wir in der Medizin häufig wiederfinden, als nicht so weitreichend angesehen, als dass die Zulassung verweigert worden wäre.
Bliebe es bei der Ablehnung der von uns vorgelegten Daten, so bestünden höhere Hürden in diesem Verfahren, als für die Zulassung angelegt werden. Dabei stellt sich fast schon die Frage, ob das nicht möglicherweise sogar ein Widerspruch gegen die Zulassungsentscheidung der EMA darstellt.
Auch gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung des Arzneimittels grundsätzlich auf die Zulassungsstudien abzustellen. Aus unserer Sicht ist dies ein weiteres Argument, die Monotherapiestudie von Dapagliflozin zu berücksichtigen.

Das war jetzt ein Stück weit technisch. Auf der Daten- und Inhaltsebene gibt es aus meiner Sicht zwei tragende Argumente. Das ist ganz selektiv aus den vielen Daten, die wir vorgelegt haben, herausgenommen und selektiert. Das eine Wichtige ist, dass wir im Langzeitvergleich sehen, dass im zweiten Therapiejahr, wenn Patienten in beiden Studienarmen stabil sind, unter Dapagliflozin keine Hypoglykämien auftraten, das aber bei knapp 27 Prozent aller Patienten mit Glibenclamid der Fall war. Ich glaube, das ist ein wesentliches Argument, das für den neuen Wirkstoff spricht.
Zweitens ist ein aus meiner Sicht wichtiges Argument, dass über zwei Jahre die Patienten, die eine Dapagliflozin-Therapie hatten, am Ende 7 kg weniger wogen als solche, die ein SU bekommen haben, in diesem Falle das Glibenclamid. Das wiederum bringt mich zur Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, die besagt, dass die Vermeidung relevanter Nebenwirkungen einen Zusatznutzen darstellt. Die SU haben als Nebenwirkung Gewichtszunahme und die Gefahr der Hypoglykämien. Das wird mit diesem Wirkstoff in der zugelassenen Indikation, eingeschränkte Monotherapie, vermieden.
Wir kommen gleich noch zur Frage der Relevanz des Gewichts. Dazu haben wir weitere Aspekte aus der Erfahrung der letzten Anhörung zu Saxagliptin und Metformin mitgebracht.
Das wäre zu Modul 4A. Vielleicht ist auch hier eine kurze Pause angebracht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich frage an die Bänke: Gibt es Fragen zu dem, was Herr Runge vorgetragen hat? – Herr Kaiser, möchten Sie etwas ergänzen, oder machen wir das nachher im Gesamtaufwasch? – Keine Fragen dazu. Dann machen wir weiter.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Modul 4B. Der Anwendungsbereich, der natürlich für die größte Anzahl möglicherweise zu behandelnder Patienten besteht, ist die Kombinationstherapie mit Metformin. Hier ist es uns gut gelungen, in der Stellungnahme mit der Analyse des zeitlichen Verlaufs der Hypoglykämien wichtige zusätzliche Erkenntnisse vorzubringen, die aus unserer Sicht den Zusatznutzen für Dapagliflozin belegen. Das sind vier Argumente.

Das erste ist, dass man 60 Prozent der im SU-Arm auftretenden Hypoglykämien definitiv nicht auf die SU-Titrierung zurückführen kann.
Zweitens. Wir haben uns solche Patienten angesehen, die durchgängig die geringste zugelassene SU-Dosis im gesamten Studienverlauf hatten, die also im Studienverlauf gar keine Dosiseskalation erfahren haben. Auch diese hatten signifikant mehr Hypoglykämien als unter Dapagliflozin, Stichwort: Wirkmechanismus. Ebenso können wir ausschließen, dass eine vermeintliche Übertherapie der SU-Patienten die höheren Hypoglykämieraten bedingt. Nach Studium der Daten wird das relativ klar. Selbst ab der Studienwoche 78 – wir hatten die Studien insgesamt 104 Wochen – traten, obwohl Dapagliflozin dem SU hinsichtlich der Blutzuckersenkung überlegen ist, beim SU mehr Hypoglykämien auf. Ich glaube, das Thema Hypoglykämien kann man als Zusatznutzen als gesichert ansehen: Unsere Substanz bringt hier einen therapeutischen Vorteil.
Hinzu kommt – jetzt kommen wir auf das große Ganze –, dass Dapagliflozin den systolischen Blutdruck um circa 5 mm auf der Quecksilbersäule senkt. Bei der gestrigen Vorbesprechung habe ich die Kollegen gefragt: Sind 5 mm auf der Quecksilbersäule etwas, womit wir als Pfund wuchern können? Alle haben gesagt: Ja. Denn es gibt zum Beispiel eine Studie, die zeigt, dass wir mit Dapagliflozin über den Tag den Blutdruck so effektiv senken wie Hydrochlorothiazid in üblicher Dosierung. Wenn Sie einen Diabetespatienten mit Dapagliflozin einstellen, kann es durchaus sein, dass Sie auf ein blutdrucksenkendes Mittel verzichten oder dessen Dosis reduzieren können. Jetzt haben wir eine vergleichende Bewertung: SU

können das nicht, unser Produkt kann das. Das führt uns zu der Frage: Hätten wir eigentlich Hydrochlorothiazid auch noch als zweckmäßige Vergleichstherapie hinzudefinieren müssen? Ich glaube, hätten wir das getan, hätten wir aus formalen Gründen gehört, das sei nicht Gegenstand. Aber für die Therapie ist es relevant. Der Arzt sieht, der Blutdruck sinkt, und muss das entsprechend berücksichtigen. Ich glaube, auch das ist ein Argument für dieses Produkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Runge, ich möchte dazwischengehen. Als ZVT wäre es mit Sicherheit nicht in Betracht gekommen, weil Sie als Blutdrucksenker keine Zulassung haben.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Da gebe ich Ihnen recht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nur der guten Ordnung halber, damit es im Protokoll steht.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Aber die Frage ist, ob man einen Zusatznutzen, der sich abseits der Diabetesindikation abspielt, für die frühe Nutzenbewertung einfach ignorieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, das ist nicht die Frage. Ich habe nur darauf hingewiesen, dass wir die zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst einmal abgeleitet von der Zulassung Ihres Produktes in diesem Punkt korrekt definiert haben. Sie mögen das an anderen Punkten mit uns kritisch diskutieren.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Es war auch kein Finger-Pointing. Das ist die Definition. Wir haben uns Gedanken darüber gemacht: Wie geht man mit dem blutdrucksenkenden Effekt um?

Hinzu kommt, dass wir das Gewicht um durchschnittlich 5 kg senken, einmal mehr, einmal weniger, je nach Anwendungsgebiet. Hier sind wir beim Anwendungsgebiet Add-on Metformin. Auch da sei ein Blick in die Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes erlaubt. Hier wird ab einem bestimmten Body-Mass-Index eine 5-prozentige Gewichtsreduktion als therapeutisch relevant und auch als erstrebenswert angesehen. Deswegen haben wir uns in diesem Anwendungsgebiet angesehen: Wie viele Patienten schaffen diese 5 Prozent Gewichtsabnahme? Bei der Kombination von Dapagliflozin und Metformin ist das ungefähr jeder Dritte, also 36,6 Prozent aller Patienten. Bei Metformin-SU-behandelten Patienten sind es nur 2,6 Prozent, also jeder 20. Patient. Man sieht, mit diesem Effekt tragen wir dazu bei, die Therapieziele, die in den Leitlinien gefordert sind, zu erreichen. Wichtig ist auch der Hinweis – das haben die Kollegen extra noch auf den Zettel geschrieben –, dass hauptsächlich Fettgewebe verloren geht.
Wir hatten in der Saxagliptin/Metformin-Anhörung die Diskussion. Herr Müller von der AkdÄ war zugegen und sagte: 3 Prozent sind klinisch und therapeutisch relevant. Ich denke, wenn man 5 Prozent schafft, spricht das für sich.
Wir haben in der letzten Anhörung auch darüber gesprochen, dass es schwierig zu greifen ist, Patienten zu finden, für die SU möglicherweise aufgrund von Nebenwirkungen – Überempfindlichkeit oder was auch immer – nicht indiziert ist, wo wir sagen: Da sind wir eine therapeutische Alternative. Wir haben alles nochmals umgedreht. Wir sind auf Berufsgruppen getroffen wie Polizisten, Piloten, Kraftfahrer oder Dachdecker, die durchaus relevante Risiken haben, wenn sie unter der SU-Therapie ihre Arbeit verrichten. Wir haben aus dem Polizeidienst einige arbeitsmedizinische Dokumente gefunden, die zeigen: Ein Polizist darf mög-

licherweise gar nicht mehr den Dienst an der Waffe tun, wenn er mit SU behandelt wird und Hypoglykämien erleidet. Es gibt schon Einschnitte für solche Gruppen, die relevant sind und wo wir eine Alternative darstellen.
Beim letzten Mal hatten wir auf die Fachinformation hingewiesen, auf die entsprechenden Warnhinweise. In der Kombination mit Metformin haben wir diese Warnhinweise nicht. Bei Metformin plus SU gibt es sie sehr wohl. Da wird vor dem Führen von Maschinen usw. gewarnt. Wir haben diese Hinweise nur, wenn DAPA mit SU oder Insulin kombiniert wird, die ihrerseits Hypoglykämien verursachen können.
Es gibt also diese Gruppe. Wir wissen nicht, wie groß sie ist. Dass wir nicht wissen, wie groß sie ist, heißt nicht, dass wir da keinen Nutzen haben. – So viel zum Modul 4B.
Modul 4C geht schnell. Da haben wir keine weiteren Anmerkungen zur schriftlichen Stellungnahme. Wir glauben, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse möglich ist, dass wir auch einen entsprechenden Gewichtsvorteil gegenüber dem Metformin zeigen.
Dann kommen wir zum Modul 4D, der Kombination mit Insulin. Das ist ein spannendes Feld. Das hören wir auch aus den Rückmeldungen, die sich aus der Versorgung ergeben. Ich möchte eingangs der Modulbesprechung auf einen wichtigen Punkt hinweisen, den der G-BA in seiner Ergänzung zur Niederschrift zur Beratungsanforderung 2011-B-035 vom 28. März nennt; das ist unsere Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Schreiben zitiere ich. Dort heißt es unter anderem:

> Metformin sollte wegen der belegten positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und der Verringerung des Insulinbedarfs beibehalten werden.

Aus unserer Sicht zeigt sich hier, dass auch dieses Gremium, der G-BA, die Insulineinsparung als therapeutisch relevant einstuft und ihr in gewisser Weise einen Nutzen einräumt. Ich glaube, was für Metformin gilt, muss zwangsläufig auch für Dapagliflozin gelten. Denn der Einsatz von Dapagliflozin in dieser Indikation spart nachweislich Insulin, nämlich bis zu 22,23 internationale Einheiten pro Tag. Die DDD beträgt 50 internationale Einheiten. Es gibt also 44 Prozent weniger Insulinbedarf. Das ist insofern relevant, als Sie diese Indikation bitte nicht früh im therapeutischen Algorithmus und bei frühen Patienten denken, sondern bei solchen, die schon eine lange Diabetes-Karriere hinter sich haben. In die Studie waren Patienten eingeschlossen, die ungefähr sechzehn Jahre einen Typ-2-Diabetes hatten, sieben, acht Jahre schon Insulin hatten, teilweise mit Dosen bis zu 77 Einheiten. Es ist eine Population, wo alle sagen: Da fehlt uns aufgrund der sich einstellenden Insulinresistenz faktisch eine Alternative, weiterzumachen, wenn die Einstellung nicht gut ist. Da können wir mit dem Dapagliflozin eine insulinunabhängige Alternative anbieten, die den Insulinverbrauch reduziert. Hier handelt es sich um eine der wenigen verbliebenen Alternativen.
Auch inhaltlich kann man die Studien durchaus würdigen. Wir sprechen sicher noch über die Frage der Aufdosierung, Herr Kaiser. Das war auch in der letzten Anhörung ein Thema. Die Patienten sind schon recht lang auf ihrem Leidensweg unterwegs, trotz hoher Insulindosen. Die mittlere Dosis – ich zitiere nochmals – war ≥ 77 internationale Einheiten in der 06er-Studie. Die Patienten waren immer noch nicht ausreichend eingestellt. Man sieht daran, dass es schon Insulinresistenz gegeben hat.
Die Forderung einer Konstanz in der Insulindosis in der ersten Phase in der vorläufigen Nutzenbewertung, so wie wir das zurückgespielt bekommen haben, ist nichts Ungewöhnliches und entspricht keineswegs nur einer Laborsituation. Wir hatten den Punkt auch schon. Auch hier durfte die Insulindosis durchaus angepasst werden – das war moniert worden –, und diese Option wurde in der ersten Phase der Studie von den Patienten auch rege genutzt. Ich

erinnere mich an das Gegenargument in der Fixkombination des DPP4, wo Herr Kaiser sagte: Die sind angehalten worden, das nicht zu tun. – Das haben wir in dem Dossier näher beschrieben, nämlich dass wir unser Augenmerk genau auf die Patienten gerichtet haben, bei denen eine Dosiserhöhung vorgenommen wurde, um noch näher an der Therapiepraxis zu sein. Das haben wir alles in der Stellungnahme beschrieben.
Was ist das Ergebnis für Dapagliflozin in diesem Indikationsgebiet? Die Addition von Dapagliflozin ermöglicht bei diesen Patienten eine Verbesserung der Blutzuckerwerte bei einer gleichzeitigen relevanten Reduzierung der Insulindosis, und dies ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate, aber mit dem Effekt einer Gewichts- und Blutdruckreduktion. Das können wir vorlegen. Das sind aus unserer Sicht allesamt Verringerungen nicht schwerwiegender Symptome, die zumindest für einen geringen Zusatznutzen auch in dieser Teilindikation sprechen. Wie gesagt – ich wiederhole diesen Appell –, bitte denken Sie daran, dass in dieser Studie Patienten waren, die schon eine längere Leidensgeschichte haben und die von diesem Wirkstoff profitieren können.
Was ist die Zusammenfassung über die Indikation? Vielleicht streifen wir nochmals das Thema Endpunkte. Auch wir würden zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen präsentieren wollen. Es ist dem Zeitpunkt geschuldet, dass es nicht geht. Ich habe auf die Tendenzen hingewiesen, die Sie in der Fachinformation sehen. Aber solange und weil wir die kardiovaskulären Ergebnisse aufgrund einer Frühbewertung noch nicht kennen – das gilt im Übrigen auch für die Kombination Metformin plus SU –, verlieren die belegten Nutzenparameter aus meiner Sicht nicht an Relevanz, im Gegenteil. Das sind die, auf die wir uns stützen müssen. Pharmakovigilanzdiskussionen führen wir natürlich auch permanent mit den Zulassungsbehörden. Aber wir befinden uns hier auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.
Wir glauben also, dass wir zu den Aspekten Hypoglykämievermeidung, Gewichtsabnahme, Blutdrucksenkung und Insulineinsparung mit Blick auf die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung durchaus relevante Nutzenbelege vorlegen können.
Vielleicht noch ein Punkt zur Definition einer bestätigten Hypoglykämie in den hier ausgewiesenen Daten. Wir haben die Schwelle < 63 mg/dl angelegt. Das ist im Übrigen strikter als die Vorgaben der EMA, die entweder externe Hilfe oder das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker < 70 mg/dl fordert. Die EMA-Kriterien wurden jüngst vom G-BA selbst als relevante Klassifikation von Hypoglykämien in Diabetesstudien im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden gefordert. Wir präsentieren hier Daten, die offenbar auch für den G-BA entscheidungsrelevant sein werden. Würden wir die Schwelle auf 70 mg/dl hochsetzen, würde man möglicherweise noch etwas stärkere und prominentere Vorteile des neuen Wirkstoffs sehen.
Wie gesagt, der angeführte Zusatznutzen besteht gegenüber dem SU primär in der Vermeidung von Hypoglykämien, die potenziell lebensbedrohlich sind.
Eine weitere Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe ist ausweislich der Fachinformation häufig, also in mehr als 10 Prozent der mit SU behandelten Patienten, eine Gewichtszunahme durch die permanente Insulinausschüttung. Die Patienten essen auf der einen Seite gegen die Hypoglykämien und nehmen so mehr Kalorien zu sich als notwendig. Auf der anderen Seite führt das ausgeschüttete Insulin zu einem weiteren Fettgewebsaufbau unter Glucose in den Fettzellen. Dapagliflozin kennt diese Nebenwirkung nicht. Die Patienten nehmen wirkungsmechanismusbedingt ab. Das fügt sich in die Therapieziele des Typ-2-Diabetes ein.
Ich hatte das IQWiG in früheren Nutzenbewertungen so verstanden, dass eine Gewichtszunahme auch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ist. Hinsichtlich der Bewertung der Gli-

tazone oder des therapeutischen Nutzens von Exenatiden hat das IQWiG gesagt, das Gewicht sei patientenrelevant.
Zum Abschluss möchte ich noch etwas zum Themenkomplex Studienauflagen und -befristung sagen. Unsere beiden Firmen, BMS und AZ, führen derzeit eine große Outcome-Studie durch. Sie heißt DECLARE; so ist das Akronym. Die Patienten werden derzeit eingeschlossen. Wir planen, ungefähr 17.000 Patienten in die Studie aufzunehmen. Dabei wird Dapagliflozin auf eine mögliche Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Typ-2-Diabetern untersucht. Die Studie soll 2019 berichten. Es bedarf auch solcher Zeiträume, um sorgfältig relativ hochwertige Erhebungen durchzuführen. Wir gehen daher davon aus, dass der G-BA den pharmazeutischen Unternehmen keine Plagiate ohnehin schon laufender internationaler Outcome-Studien wie der DECLARE-Studie auferlegt. Das wäre für uns auch ökonomisch fragwürdig, weil wir ungefähr 350 Millionen Euro in diese Studie investieren. Gemessen an der Versorgungsstudie zu den Gliniden müsste man den Zeitraum noch stauchen. Das würde eine noch teurere rein deutsche Studie bedeuten. Das ist ökonomisch kaum darstellbar und sicher auch nicht verhältnismäßig. Wir haben uns natürlich Gedanken gemacht: Wie kann man dem Wunsch nach mehr Evidenz begegnen? Wir können Ihnen heute keine Zusicherung oder Ähnliches geben. Wir haben zwei Fragestellungen, die möglicherweise auch für dieses Gremium relevant sind, mitgebracht. Es eine ist die sehr wichtige Frage, ob durch den Einsatz von Dapagliflozin im Vergleich zu den SU der erstmalige Insulineinsatz verzögert wird, also die Zeit bis zum erstmaligen Insulineinsatz – das wäre so ein Endpunkt – verlängert wird. Auch die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität könnte man als Endpunkt in einem solchen Studienkonzept mitführen. Ich weiß nicht, wie Sie in der Vergangenheit Befristung und Studienkonzepte diskutiert haben. Wir stehen für ein Follow-up, für Diskussion und Beratung dazu immer zur Verfügung und möchten Gesprächsbereitschaft signalisieren.
Das sind die Punkte zur Ziffer 3, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

(Frau Dr. Nahnhauer: Sie haben von zwei Fragen gesprochen; das war nur eine!)

– Zeit bis zum erstmaligen Insulineinsatz – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Und Lebensqualität mitlaufen lassen. Das war korrekt. – Sollen wir hier einen Cut machen, Herr Runge? Denn ich glaube, wir haben hinreichend Diskussionsstoff.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bevor wir in die allgemeine Diskussion einsteigen, hätte ich eine Frage, auf die Sie nicht eingegangen sind. Lassen wir einmal die Problemstellung des möglicherweise vermehrten Eintretens von Harnwegsinfekten außen vor, lassen wir auch das Problem einer reduzierten oder möglicherweise fehlenden Wirksamkeit bzw. Kontraindikation bei Niereninsuffizienz außen vor und kommen wir einfach zu dem, was die FDA dazu gebracht hat, am Ende eine Zulassung nicht auszusprechen, nämlich zu der im Raum stehenden Fragestellung einer möglicherweise potenziell höher liegenden Risikoneigung beim Einsatz dieses Wirkstoffes für Brust- und Blasenkrebs. Haben Sie seit der Entscheidung der FDA irgendwelche Erkenntnisse gewinnen können? Die liegt bekanntermaßen drei oder dreieinhalb Jahre zurück. Oder arbeiten Sie in irgendeiner Form an der Gewinnung von Erkenntnissen? Denn das ist für mich bei der Fragestellung, die wir zu beurteilen haben, von

erheblicher Relevanz. Ich stimme Ihnen zu, dass das Ganze größer ist als die Summe seiner Teile. Wir haben es hier mit einer neuen Wirkstoffklasse zu tun, wo an der einen oder anderen Stelle naturgemäß bestimmte Erkenntnisse nicht vorliegen können, die in anderen Bereichen sicherlich da sind. Aber das sind relevante Parameter. Bevor wir uns an Hypoglykämien und ähnlichen Dingen abarbeiten, ist diese Fragestellung für mich zunächst einmal eine ganz zentrale. Vielleicht kann dazu jemand etwas sagen, bevor wir in die Fragerunde gehen.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Generell gab es verschiedene Aspekte von der FDA. Es wurden Daten insgesamt angefragt. Wir haben bei der FDA die gleichen Daten eingereicht wie bei der EMA. Bei der EMA waren die Daten ausreichend, um zu sagen, das Benefit Risk Assessment ist in Ordnung. Wir haben seitdem weitere Studien laufen lassen, neue Studien aufgesetzt, generell, nicht speziell für diesen Aspekt. Wir haben dadurch natürlich mehr Daten gewonnen. Aktuell planen wir, im Sommer bei der FDA neu einzureichen. Wir haben sehr gute Gespräche laufen. Es gibt dementsprechend neue Daten-Cutoffs. Die Daten werden im Sommer mit der FDA besprochen. Wir sind sehr zuversichtlich, dass sie ähnlich entscheiden werden, wie es aktuell für Canagliflozin gelaufen ist. Dort haben wir auch weitere Daten bekommen, die Sie für die Beurteilung mit benutzen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie haben Daten, die Sie der FDA vorlegen werden. Ergibt sich daraus eine Beantwortung der Fragestellung, ob das im Raum stehende möglicherweise erhöhte Schadenspotenzial für diese beiden Tumorarten tatsächlich existiert? Denn meine Frage war nicht: Was legen Sie der FDA vor, und wird die möglicherweise zulassen? Vielmehr war das einer der Punkte, die in der Schaden-Nutzen-Saldierung dazu geführt haben, dass man gesagt hat: Nein, das Risiko ist uns zu groß. Das wäre für uns natürlich eine Frage, die bei Abwägung all der von uns abzuwägenden Gesichtspunkte von Bedeutung wäre. Gibt es Daten, die die im Raum stehende Vermutung widerlegen können oder geeignet sind, Trends abzubilden? Oder gibt es nach wie vor keine Datenlage in diesem Bereich?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die Daten, die der EMA vorgelegen haben, waren dort ausreichend, um zu sagen, dass generell das Risiko für einen Tumor im Vergleich zum Komparator nicht erhöht ist. Es gibt Verschiebungen auf der Tabelle, keine signifikanten. Es gibt mehr Tumoren auf der Seite für Harnblasentumore, es gibt allerdings auch weniger Tumoren auf der Seite für Leukämien, Hautkrebs, Nierenkrebs und Ähnliches. Das heißt, es gibt numerische Imbalancen nach hier und dort. Generell wurden verschiedene Mechanismen mit der FDA besprochen, auch mit der EMA hinsichtlich eines möglichen Detection Bias. Wie gesagt, die EMA fand diese Daten ausreichend, um zu sagen – wie es in der Fachinformation zu sehen ist –, dass es kein erhöhtes Risiko für Tumoren gibt. Die neuen Daten werden zusätzlich der EMA zur Verfügung gestellt. Falls die sehen sollte, dass sich das Risikoverhältnis verändert, werden die Informationen entsprechend in der Fachinformation zu sehen sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Nichtsdestotrotz ist das möglicherweise erhöhte Karzinomrisiko Teil des Risk Management Plan, wenn ich das richtig gesehen habe. Dass es numerisch erhöhte Zahlen an Blasenkarzinomen und Brustkarzinomen und teilweise an Prostatakarzinomen gab, lässt sich sehen. Haben Sie denn – Sie haben gerade den Detection Bias angesprochen – mög-

licherweise andere Erklärungsmechanismen? Könnte Dapagliflozin zu einem erhöhten Risiko führen?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Vom Wirkmechanismus her könnten wir das so gut wie ausschließen. Es gibt keine SGLT-2-Rezeptoren im Blasengewebe oder im Brustgewebe. Die Tierstudien haben generell kein erhöhtes Risiko für karzinogene Sachen gezeigt. Es gibt klare Hinweise für einen Detection Bias. Beim Brustkrebs ist es bei den Frauen besonders der Gewichtsverlust, der eine frühere Diagnostik ermöglicht hat. Wir haben auch gesehen, dass sämtliche Brusttumore innerhalb des ersten Jahres aufgetreten sind. Das heißt, die Patientinnen hatten einen großen Gewichtsverlust und konnten es früher fühlen, bzw. beim normalen Check-up wurde es früher diagnostiziert. Generell ist ein Jahr keine Zeit, in der sich ein Tumor entwickeln kann. Auch beim Blasenkrebs ist alles sehr früh aufgetreten, innerhalb der ersten ein, zwei Jahre. Wir haben mittlerweile Studien über vier Jahre hinweg. Es gab keine weiteren späten Fälle. Wie gesagt, durch die Harnwegsinfektionen haben wir generell in den Studien erhöhte Mechanismen gesehen, dass dort mehr Untersuchungen gemacht worden sind. Das heißt, die Patienten, die Dapagliflozin bekommen haben, haben mehr Untersuchungen hinsichtlich Harnwegsinfektionen und Hämaturie bekommen, wodurch die Patienten weiteren Untersuchungen zugeführt worden sind. Wir haben bei allen Patienten gesehen, bei denen ein Blasenkarzinom diagnostiziert worden ist, dass es typische Patienten waren: Männer im mittleren Alter, sämtliche waren Raucher mit entsprechenden Risikofaktoren. Die meisten von ihnen hatten, bevor sie mit der Einnahme begonnen haben, eine Hämaturie gezeigt, das heißt, sie hatten Blut im Urin, was ein typisches Vorzeichen dafür ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel? – Weitere Fragen, bitte. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Nachfrage zu Ihrer Angabe des Vorteils einer Blutdrucksenkung. Es gibt im Diabetesbereich ein nicht ganz unbekanntes Beispiel, wo auch für ein neues Diabetesmedikament eine Blutdrucksenkung im Vergleich zu anderen Diabetesmedikamenten als Vorteil postuliert wurde, mit Blick darauf, dass man davon ausgehen kann, dass es ein besseres kardiovaskuläres Risikoprofil gibt und in weniger kardiovaskulären Ereignissen resultiert. Eines dieser Medikamente ist nicht mehr auf dem Markt. Das andere ist in der Verordnung eingeschränkt. Es geht um die Gruppe der Glitazone. In der Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu der Positivliste 2002 wird der Vorteil der Blutdrucksenkung noch hervorgehoben. Wie können Sie sich also sicher sein, dass Sie die Blutdrucksenkung, die Sie jetzt mit Ihrem Medikament sehen, als einen Zusatznutzen postulieren, wo doch bei den Glitazonen genau das Gegenteil passiert ist?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Runge, bitte.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): „Sicherheit“ ist ein starker Begriff. Ich glaube, wir wissen alle, dass wir bei der frühen Nutzenbewertung nicht in einem binären Feld unterwegs sind. Das Glitazonbeispiel hören wir in jeder Anhörung zu anderen Wirkstoffklassen. Ich habe auf der Basis der Erfahrung der letzten Anhörung ein bisschen Hausaufgaben gemacht. Ich zitiere aus dem *arznei-telegramm* von 1996 zum Thema Metformin. Da heißt es:

> Nach Daten zweier kontrollierter und einer offenen Studie sterben unter dem Biguanid Metformin … insgesamt und an kardiovaskulären Ereignissen deutlich mehr Patienten mit Typ-II-Diabetes als unter Scheinmedikament oder Sulfonylharnstoff allein. Bis Studien vorliegen, die klinischen

> Nutzen und langfristige Sicherheit des Biguanids belegen, erscheint uns unverändert Zurückhaltung bei der Verordnung von Metformin ratsam.

Es geht immer in beide Richtungen. Was wir nur machen können, ist, die Daten vorzulegen, die wir haben. Keiner stellt in Frage, dass Metformin ein Standardtherapeutikum in der Diabetestherapie ist. Auch da lag man bei der frühen Bewertung nicht ganz richtig, wie dieses Zitat zeigt. Die Frage ist: Was passiert mit dem Patienten in der echten Versorgung? Da ist es für den Arzt in der Einstellung dieses Diabetikers relevant, dass der blutdrucksenkende Effekt da ist. Die Antwort, die Sie haben wollen, können wir Ihnen heute schlichtweg nicht geben. Deswegen machen wir auch Outcome-Studien wie die DECLARE-Studie. Ich würde Ihnen gerne eine bessere Antwort geben. Aber es ist, wie es ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich hätte eine Frage zu den Endpunkten. Die Lebensqualität wurde nicht gemessen, nehme ich an.

Sie haben gerade die Nationale Versorgungs-Leitlinie zitiert. Da ist 5 Prozent Reduktion beim BMI beschrieben. Sie haben eher das Gewicht ausgewertet. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Herr Pfeil kann das beantworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfeil, bitte.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gern den Teil der Lebensqualitätsfrage beantworten. Es ist in der Tat so, dass wir in der Kombinationstherapie mit Metformin in der Studie den DTSQ gegen den Sulfonylharnstoff angewendet haben, also den Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, den Sie sicherlich kennen. Den haben wir zu drei Messzeitpunkten genutzt, zum Zeitpunkt null, nach einem halben Jahr und nach einem Jahr. Wir sehen einen kleinen Trend, dass Dapagliflozin besser abschneidet als Sulfonylharnstoffe. In beiden Gruppen wurde die Therapiezufriedenheit gesteigert, tendenziell etwas besser unter Dapagliflozin. Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant. In einem Teil der Studien zur Kombination mit Insulin – das ist der zweite Teil – haben wir den EuroQol EQ-5D angewendet. Hier kann man aufgrund der relativ großen Insensitivität des Instruments leider überhaupt keine Aussage treffen. Jetzt fragen Sie sicherlich: Warum haben wir dieses Instrument genutzt? Das liegt einfach daran, dass andere Gesundheitssysteme diesen Bogen sehr gerne nutzen, um die qualitätsadjustierten Lebensjahre zu berechnen und in die gesundheitsökonomischen Modelle einzukalkulieren, die verpflichtend vorgelegt werden müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Pfeil. – Wer antwortet zu BMI und Gewicht?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Frau Teupen, ich habe gerade nochmals nachgesehen. Es geht in der Tat in der Versorgungsleitlinie um eine 5-prozentige Gewichtsabnahme, also nicht um eine 5-prozentige Reduktion des BMI. Das steht auf Seite 24. 5 Prozent betrifft den BMI von 27 – 35 kg/m². Bei einem BMI > 35 kg/m² soll das Therapieziel eine mehr als 10-prozentige Gewichtsabnahme sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Teupen? – Herr Diederich, bitte.

Herr Dr. Diederich (AkdÄ): Ich habe zwei Punkte. Punkt eins, Blutdrucksenkung. Gewichtsreduktion macht auch eine Blutdrucksenkung. Ist die Blutdrucksenkung ein additiver Effekt durch die Substanz, oder ist das auf die Gewichtsreduktion zurückzuführen?

Punkt zwei ist uns wichtiger. Die Arzneimittelkommission fürchtet mehr die erwähnten Risiken. Ich habe das so gelesen, dass wir 2.400 Verumpatienten haben, etwas weniger Placebopatienten. In dieser Verumgruppe sind siebenmal Harnblasenkarzinome aufgetreten – um das auf den Punkt zu bringen. So habe ich das erfasst. Das macht uns Sorgen. Das ist viel. Das ist im allgemeinen Betreuungsmuster nicht gut zu erfassen. Ein Karzinom ist in der klinischen Betreuung ein entscheidender Faktor, den man sehr gut beachten muss. Können Sie darlegen, ob die Patientenzahlen, die ich aufgeführt habe, richtig sind?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Den ersten Teil beantwortet Frau Pahor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor, bitte.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Bezüglich der Blutdrucksenkung. Mit Dapagliflozin wird vermehrt Urin ausgeschieden. Das hat einen diuretischen Effekt. Das ist letztendlich der Effekt, der dazu führt, dass der Blutdruck gesenkt wird. Möglicherweise spielt eine Gewichtsabnahme ebenfalls eine Rolle.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ja, die Zahlen stimmen zum damaligen Zeitpunkt. Mittlerweile haben wir mehr Patienten. Das heißt, in den neuesten Analysen sind wir jetzt in der DAPA-Gruppe generell – unabhängig von den verschiedenen Dosierungen, weil alles zusammengepoolt ist – bei über 5.000 Patienten. Insgesamt haben wir sechseinhalbtausend Patientenjahre zusammen an Erfahrung. Die Zahl der Blasenkarzinome hat sich nicht geändert.

Herr Dr. Diederich (AkdÄ): Es ist bei der absoluten Zahl geblieben. Ist das so?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, es sind nicht mehr als die sieben, niemand ist dazugekommen?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Nach dem aktuellen Stand, ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnhauer, bitte.

Frau Dr. Nahnhauer: Ich habe auch eine Frage hinsichtlich des Blutdrucks, obwohl wir uns immer wieder in Erinnerung rufen sollten, dass Sie ein Diabetesmedikament haben, das den Diabetes beeinflussen soll. Dennoch zum Blutdruck: Sie hatten gesagt, dass es vergleichsweise wie Hydrochlorothiazid wirkt. Ich kann mich noch gut an die Bewertung und an die Diskussion der Blutdruckpräparate erinnern. Damals ging ein Aufschrei durch die Republik, dass man Diuretika nicht als first lane einsetzen sollte, weil das den Arbeitenden schwer zuzumuten sei. Jetzt dreht sich die Argumentation ein bisschen. Das finde ich erstaunlich.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Da wir nicht zu den Rufenden der Republik gehört haben, kann ich das nicht kommentieren. Wir können nur die Daten vorlegen, die wir dazu haben. Ich bin – das müssen Sie mir nachsehen – mit den Bewertungen der Antihypertonika nicht vertraut und habe mich – ich glaube, auch jemand aus unserem Hause – dazu in dieser Weise nicht geäußert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer: Halten Sie das vor diesem Hintergrund für Berufstätige geeignet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wir reden hier wirklich von einer kleinen Menge zusätzlichen Volumens, das verloren geht und die Blutdrucksenkung herbeiführt. Es ist kein Blutdrucksenker. Es ist ein Blutzuckermedikament, der einen Nebeneffekt hat, der für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes vorteilhaft ist.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Entschuldigung, wenn ich hier einhake. Frau Rohwedder sagte, sie hätte eine Korrektur zu den Zahlen.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die Zahl, die aktuell Stand für Blasenkarzinom in der offiziellen Fachinformation ist, ist neun. Neun zu eins ist das Verhältnis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann haben wir als Nächstes Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe zwei Nachfragen zu zwei Punkten, die Sie ansprachen. Punkt eins betrifft die Gewichtsabnahme. Frau Pahor, Sie haben gerade gesagt, dass es hauptsächlich Wasserverlust sei. Wenn ich mich richtig erinnere, Herr Dr. Runge, sagten Sie, dass es Fett ist. Könnten Sie den Anteil benennen, was Fett- und was Wasserverlust ist?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich habe gemeint, es ist ein gewisses Volumen, das über den Tag verloren geht. Es gibt aber eine Studie, die letztendlich explizit die Zusammensetzung des Körpers unter Dapagliflozintherapie gemessen hat. Dort wurde festgestellt, dass der dauerhafte Gewichtsverlust darauf basiert, dass viszerales und subkutanes Fett verloren geht.

Frau Bickel: Ich hätte noch eine zweite Frage. Ich bin gerade etwas gestolpert, auch in der Auswertung zu Saxagliptin/Metformin. Das betraf auch Sie. Da hatten Sie eine Hypoglykämiegrenze < 50 mg/dl als bestätigte Hypoglykämie. Sie wählen jetzt eine Grenze von 63 mg/dl pro bestätigter Hypoglykämie. Ich kann mir nicht erklären, warum Sie unterschiedliche Werte benennen.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Das sind zwei unterschiedliche Programme. Das eine ist mit 63 mg/dl, das andere mit 50 mg/dl gelaufen. Wir haben für die Auswertung des Dossiers die 50er-Werte nachgeliefert. Die in der Stellungnahme befindliche Rate bezieht sich auf die bestätigten Hypoglykämien, die < 50 mg/dl sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel? – Herr Professor Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (Deutsche Diabetes Gesellschaft): Ich wollte kurz zurückkommen auf die Bemerkung von Herrn Kaiser. Ich finde den historischen Vergleich mit dem Thiazolidindion nicht angebracht, weil beide Substanzklassen einen völlig unterschiedlichen Wirkmechanismus haben. Ich denke, es geht hier eindeutig um die Frage der Vergleichstherapie und hier vor allem um die Frage: Dapagliflozin, Sicherheit im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen. Ich möchte hier darauf hinweisen, dass das Hypoglykämierisiko, das durch Sulfonylharnstoffe gegeben ist, sehr viel höher ist. Es gibt neuere Studien, die belegen, dass schwere Hypoglykämien die Mortalität um etwa das Dreieinhalbfache erhöhen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Diederich.

Herr Dr. Diederich (AkdÄ): Ich möchte auf das andere Risiko, den Harnwegsinfekt, eingehen, und fragen, ob neuere Daten da sind. Als Kliniker hat man vor einer Harnwegsinfektion zunächst keine Angst. Wenn Urosepsis jedoch bei multimorbiden Patienten auftritt, ist das schon eine Komplikation, die mit Mortalität belegt ist. Können Sie da aktuellere Daten bieten, ob wir harnwegsinfektassoziierte Intensivstationsaufenthalte hatten? Das war bis jetzt nicht dargelegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Rohwedder, bitte.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ja, generell haben wir hinsichtlich Infekten der unteren und der oberen Harnwege untersucht, schwerere Infektionen inklusive der Niere. Was Niereninfektionen angeht, gibt es nur sehr wenige Fälle. Da sind wir absolut ausbalanciert, was Dapagliflozin bzw. Placebo oder Komparator angeht. Es gibt keinen Unterschied, was die schweren Infektionen angeht.

Herr Dr. Diederich (AkdÄ): Ich bin kein Urologe. Aber ich denke, eine Harnwegsinfektion hat ein potenzielles Risiko von wahrscheinlich 1 bis 2 Prozent für eine Urosepsis, die Intensivstation erfordert. Das müsste man nachlesen. Es wundert einen, dass das bei Ihren Harnwegsinfekten nicht aufgetreten ist. Man muss natürlich dazusagen: Das sind Patienten, die gut überwacht sind. Man würde postulieren, dass im breiten Anwendungsbereich sehr zu beachten ist, dass eine solche Komplikation vor Augen ist, dass das in der breiten Anwendung einfach häufiger passieren wird, weil man die Patienten nicht so gut erfasst.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wir haben die Harnwegsinfekte in der klinischen Entwicklung von Dapagliflozin tatsächlich sehr genau nachverfolgt. Sie waren mild im Verlauf und traten häufig am Anfang auf. Es wurde die in der Literatur bekannte Tatsache bestätigt, dass viele Typ-2-Diabetiker eine asymptomatische Bakteriorie haben. Es gab keine erhöhte Anzahl der oberen Harnwegsinfektionen und auch nicht Urosepsis.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Reicht Ihnen das, Herr Diederich, oder haben Sie eine Nachfrage? – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Ich habe eine Reihe von Fragen. Erstens. Sie haben in Ihrer Stellungnahme eine Graphik, in der Sie die Anzahl der Hypoglykämien über den Verlauf der vergleichenden Studie zu Glipizid darstellen. Das sind die bestätigten hypoglykämischen Ereignisse mit einem Blutzuckerwert < 50 mg/dl. Mich würden die schwerwiegenden Hypoglykämien interessieren. Sind welche aufgetreten? Wenn ja, wie viele?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor, bitte.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ganz wenige. Es ist kein einziger unter DAPA aufgetreten. Es waren, glaube ich, drei unter SU.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Schwabe, nächste Frage.

Frau Dr. Schwabe: Waren die zu Beginn der Studie oder zu welchem Zeitpunkt? Können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die drei Hypoglykämien? – Dazu habe ich die Information nicht.

Frau Dr. Schwabe: Die zweite Frage. Sie schreiben, die Blutdrucksenkung bewerten Sie als eine Reduktion schwerwiegender Symptome. Meine Nachfrage dazu ist: Zeigt sich das in den Studien? Gibt es schwerwiegende Symptome, die reduziert worden sind? Denn in der Fachinformation zu Forxiga wird der blutdrucksenkende Effekt eher als ein Risiko dargestellt. Es heißt ausdrücklich, dass man aufpassen soll insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken, dass sie durch diesen blutdrucksenkenden Effekt nicht eine Hypotension erleiden; insbesondere könnte in Kombination mit Diuretika das Renin-Angiotensin hemmende System noch aktiviert werden. In der Studie scheinen eher Symptome der Hypotension aufgetreten zu sein. Welche schwerwiegenden Symptome haben sich in den Studien tatsächlich reduziert?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wir haben letztendlich durch Hypertonie verbunden als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Endpunkte. Deswegen haben wir das als Vermeidung der unerwünschten Symptome, der schwerwiegenden Symptome genannt. In der Studie gab es keine erhöhte Neigung zu Hypotension, Kollaps oder Ähnlichem. Dass wir das tatsächlich in der Fachinformation haben, basiert darauf, dass es ein Wirkprinzip ist. Die diuretische Wirksamkeit kann zu einer Hypotension führen. Natürlich muss der behandelnde Arzt dafür aufmerksam sein und wissen, dass das bei seinen Patienten passieren kann. Bei Patienten, die hypovolämisch sind, bei älteren Patienten zum Beispiel, sollte er darauf ein Augenmerk haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Meine letzte Frage bezieht sich auf die Reduktion der Insulindosis. Die Reduktion von Insulin betrachten Sie als patientenrelevanten Endpunkt. Mir ist nicht ganz klar geworden, welche Symptome sich für den Patienten dadurch bessern, dass er weniger Insulin spritzen muss. In der Lebensqualität zeigt es sich offensichtlich nicht. In welchen Bereichen zeigt es sich denn?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Letztendlich basiert diese Aussage darauf, dass die Patienten weniger spritzen müssen und dadurch etwas mehr Flexibilität haben. Die Lebensqualitätsbefragung in der Studie zu Add-on Insulin wurde nicht durchgeführt. Deswegen können wir dazu nichts sagen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielleicht eine Ergänzung. Zunächst einmal haben wir angeführt, dass der G-BA selber bei der Begründung der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Insulindosiseinsparung hingewiesen hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie hatten das ja wörtlich vorgelesen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich gehe davon aus, dass das auch weiterhin Bestand hat. Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass die Rückmeldung, die wir bekommen haben, die ist, dass es durchaus gewünscht ist, Insulindosis einzusparen, etwa bei Patienten, die schon eine lange Diabeteskarriere haben. Vielleicht können sich die Diabetologen dazu äußern. Ich bin keiner. Deswegen kann ich es wahrscheinlich nicht so gut beantworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. – Herr Dr. Schnell. Diabetologe ist das Stichwort. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Ich spreche heute auch für den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, deren Vertreter heute hier nicht anwesend sein kann. Wir möchten darauf hinweisen, nachdem wir in diesem Jahr der dritten Anhörung hier beiwohnen können, dass wir in Deutschland immer noch eine ungenügende Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes haben. Wir möchten dem Eindruck entgegenwirken, dass die Vergleichsmedikation, auf die wir hier immer zu sprechen kommen, Sulfonylharnstoffe, wirklich weiterhin für uns ein ungenügendes Wirkprinzip darstellt, was in Deutschland bisher nie evaluiert worden ist. Angedacht war, eine Nutzenbewertung durch das IQWiG durchführen zu lassen. Der G-BA hat im Jahre 2005 das IQWiG beauftragt, eine Nutzenbewertung für Metformin und Sulfonylharnstoffe durchführen zu lassen. Im Jahre 2009 ist dieser Auftrag zurückgezogen worden. Für diese beiden Substanzen ist nie eine Nutzenbewertung nach den Kriterien, um die auch hier immer wieder gerungen wird, durchgeführt worden. Daher kommen wir bei jeder möglichen Nutzenbewertung bei neuen Substanzen an eine Grenze, weil wir für die Vergleichssubstanz Sulfonylharnstoffe, um die es hier immer wieder geht, keine eigene Nutzenbewertung und damit auch kein Qualitätsassessment vorliegen haben. Ich gebe das zu bedenken und möchte heute darauf hinweisen.

Ferner möchte ich auch darauf hinweisen, dass wir immer wieder vor die Situation gestellt werden – auch mit der jetzigen Nutzenbewertung –, dass die Kriterien des IQWiG auch bei Sulfonylharnstoffen immer wieder verändert werden. Aktuell heißt es – deshalb sind viele Studien zur Vergleichbarkeit der Sulfonylharnstoffe ausgeschlossen worden –: 24-wöchige Studiendauer. Im IQWiG-Gutachten zum inhalativen Insulin vor einigen Jahren wurden ausdrücklich Vergleichsstudien zu 12 Wochen herangezogen und in diese Nutzenbewertung einbezogen.
Das sind die beiden Aspekte, auf die ich hinweisen möchte. ich gebe Ihnen zu bedenken, wie das die ganze Diskussion – wir fühlen das alle auch – immer wieder erschwert, weil wir kein klares Kriterium für die Vergleichssubstanzen haben und weil für die Vergleichssubstanzen, auf die eingegangen werden soll, gar keine eigene Nutzenbewertung vorliegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schnell. – Frau Malack.

Frau Malack: Ich hätte drei Fragen. Erstens. Gibt es Daten, die die Hypotonie bei Patienten mit Gewichtsabnahme und ohne beschreiben, dass man sehen kann, wie weit der Effekt auf die Gewichtsreduktion zurückzuführen ist?

- Zweitens. Gibt es Daten, die nachweisen, dass Medikamente bezüglich Hypertonie eingespart oder abgesetzt werden können? Ansonsten würde ich das fast eher als Wechselwirkung sehen, was nicht unbedingt einen Zusatznutzen darstellen würde.
- Drittens. Ist Dapagliflozin für Patienten mit normalem Gewicht und normalem Blutdruck geeignet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir haben das in den Studien in unterschiedlichen Designs getestet. In den anfänglichen Studien haben die Patienten ihre Blutdruckmedikamente einfach weiter bekommen. Sehr viele der Patienten hatten natürlich einen Hypertonus und erhielten Antihypertensiva. Da haben wir festgestellt, dass es konsistent in den verschiedenen Studien zu einem Blutdruckabfall kam, der im Vergleich zum Komparator oder Placebo nicht vorhanden war. In einzelnen Studien haben wir dann für die ersten acht Wochen festgelegt, dass die Antihypertensiva nicht verändert werden durften außer im Fall von zu niedrigen oder zu hohen Werten, um wirklich eine klare Aussage hinsichtlich des Blutdruckeffektes treffen zu können. Dort konnte man ganz klar sehen, dass es im Placebo-Arm teilweise gar keine Veränderung gab und eine signifikante Absenkung im Dapagliflozin-Arm. Somit ist dort der Effekt klar gezeigt worden, nicht nur als eine Beobachtung während dieser Zeit.

(Frau Malack: Mit welchen Folgen?)

– Was meinen Sie damit?

Frau Malack: Hatte der Effekt klinische Folgen für die Patienten oder nicht? Es ist schön, wenn ein Effekt gezeigt wird.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Sie meinen, ob die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse dadurch gesenkt wurde?

(Frau Malack: Ja!)

– Die Studie zu kardiovaskulären Ereignissen wird durchgeführt. Dazu haben wir die Metaanalyse der Phase-II- und Phase-III-Studien zu Dapagliflozin, die ein tendenziell besseres Profil von DAPA zeigen. Aber wir haben keine harten Endpunkte, wenn Sie das meinen.

Frau Malack: Sie haben gesagt, entweder das senkt so stark, dass auch die Blutdruckmedikation geändert werden muss, oder nicht. Wenn es um 2 – 5 mm Hg gesenkt wird, ist die Frage: Hat das wirklich klinische Relevanz für den Patienten? Es ist schön, wenn der Effekt signifikant ist. Aber mit welchen Folgen für den Patienten?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Herr Mühlbauer von der AkdÄ hat mir in einem Gespräch einmal gesagt, bei einem Diabetespatienten zählt jeder Millimeter auf der Quecksilbersäule. Mehr kann ich dazu auch nicht sagen. Wir kommen jetzt zu Rede und Gegenrede. Was wir können, ist: Wir beschreiben den Effekt. Wenn Sie als Arzt das Produkt einsetzen, gibt es einmal den Hinweis, den Frau Schwabe eben nannte: Sie müssen aufpassen, wie die Blutdruckentwicklung ist, wenn Sie das Präparat zusätzlich geben, und zwar aufgrund des diuretischen Effektes. Das kann dazu führen, dass Sie die Dosis des Blutdrucksenkers verringern

oder dass Sie ihn nicht mehr nehmen müssen. Wir haben uns in Studien angesehen, wie der Effekt ist. Wir reden hier von Studien der Phase II und III, die wir in einem Zulassungskonvolut vorlegen. Die Frage, die Sie eigentlich interessiert, ist: Wie ist das in vier oder fünf Jahren? Dazu sagte Frau Pahor zu Recht: Da machen wir die Studien. Aus diesem Dilemma kommen wir nicht heraus. Wir sind in der Frühbewertung.

Frau Malack: Die Frage ist eigentlich eher, warum Sie in diesem Punkt einen Zusatznutzen sehen. Es ist schön, dass Sie diesen Punkt mit erfassen und dass Sie sagen, er ist signifikant. Es stellt sich aber die Frage: Warum ist das ein Zusatznutzen, dass der Arzt vermehrt darauf achten muss, dass der Patient keine Hypotonie bekommt?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Weil Normotonie, also normaler Blutdruck, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Therapie angestrebt werden soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Malack, waren das Ihre Fragen, oder haben Sie noch weitere? – Dann Frau Engelhardt.

Frau Dr. Engelhardt: Haben Sie unter Dapagliflozin auch Elektrolytentgleisungen beobachtet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Generell haben wir natürlich sehr genau darauf geachtet, dass es gerade zu Beginn der Therapie zur Natriumausscheidung mit dem Urin kommt. Das ist ein transienter Effekt, der nicht weiter anhält. Generell gab es natürlich einzelne Patienten mit Elektrolytverschiebung, allerdings genauso häufig im Dapagliflozin-Arm wie im Vergleichsarm.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Muehlbauer, bitte.

Frau Muehlbauer: Sie schreiben in der Fachinformation, dass bei einem Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis an der Leber auftrat, und bezeichnen das als arzneimittelinduzierte Hepatitis und/oder Autoimmunhepatitis. Gab es weitere Fälle? Liegen Ihnen neue Erkenntnisse vor? Oder war das ein Einzelfall?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Das ist ein Einzelfall, der aufgetreten ist. Wir haben keinen vergleichbaren Fall bis dato erhalten. Zu dem Patienten haben wir immer noch Kontakt und versuchen weitere Informationen zu bekommen. Die Diagnose ist, wie dort beschrieben, immer noch nicht definitiv. Allerdings konnten wir auch sehen, dass der Patient mittlerweile zwei Jahre nach Absetzen der Medikation immer noch starke Fluktuationen hat und teilweise wieder stark erhöhte Leberwerte, was für unabhängige Hepatologen ganz klar als Zeichen gesehen wurde, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass es dort einen Zusammenhang gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rohwedder. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei Punkte. Der eine Punkt geht um die schwerwiegenden Hypoglykämien. Vielleicht als Information, weil Sie das eben nicht parat hatten, Frau Pahor: Die

sind alle bis Woche 35 aufgetreten, also zum Frühbeginn der Studie, nicht in einer Phase, wo sich die Werte zwischen Sulfonylharnstoffen und Glipizid angeglichen haben.

- Meine konkrete Frage zu der Studie ist folgende: Sie haben aufgrund verschiedenster Studienergebnisse eine Einschränkung in der Zulassung bekommen und konsequenterweise und richtigerweise in dem Dossier eine sogenannte Zielpopulation gebildet, diejenige Population aus den Studien, für die Dapagliflozin auch zugelassen ist. Da geht es um die Kriterien Alter, glomeruläre Filtrationsrate und Behandlung mit Schleifendiuretika. Aus den Informationen zu dieser Kombinationsstudie Dapagliflozin plus Metformin versus Glipizid plus Metformin zu diesen einzelnen Kriterien lässt sich nicht ableiten, warum Sie eine solche Imbalance in den Patientenzahlen bei der Zielpopulation bekommen. Sie haben insbesondere unter Dapagliflozin, selbst wenn sie diese Patientenzahlen aufsummieren, also diejenigen, die ein zu hohes Alter haben, diejenigen, die eine zu niedrige glomeruläre Filtrationsrate haben, und diejenigen, die mit Schleifendiuretika behandelt werden, deutlich weniger Patienten, als Sie aus der Studie ausgeschlossen haben, um die Zielpopulation zu erreichen. Sie kommen, glaube ich, auf 315 oder 318 Patienten. Die drei Gruppen insgesamt, wobei es auch Überschneidungen geben wird, machen nur knapp 60 Prozent aus. Sie haben über 80 ausgeschlossen und sind bei knapp 60, während es bei Sulfonylharnstoffen ungefähr stimmt. Sie bekommen also einen Unterschied von circa 10 Prozent absolut, über 30 Patienten. Können Sie das irgendwie erklären?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wir haben die Daten nicht selber ausgewertet. Das ist im Mutterkonzern in Wilmington durchgeführt worden. Wir haben die Anfrage an das globale Team gestellt. Die haben uns die entsprechenden Daten geliefert. Diese wurden entsprechend den Qualitätschecks durchgezogen, die in der pharmazeutischen Industrie bei der Datenauswertung üblich sind. Ich gehe davon aus, dass diese Daten korrekt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich hatte Herrn Kaiser nicht so verstanden, dass er die Inkorrektheit der Daten in den Raum stellt, sondern nach einer Erklärung für dieses Ergebnis gefragt hat. Das ist einfach der Punkt. Wir unterstellen, dass die Daten richtig sind, sonst bräuchten wir gar nicht darüber zu sprechen, sondern würden sagen: Die sind grottig, ab in die Tonne! Was Herrn Kaiser interessiert, weil es ein bisschen aus der Reihe läuft: Wie kann man sich das Ergebnis, das wir als korrekt unterstellen, erklären? – Das können Sie nicht.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wir sehen uns das gerne an und kommen dann auf Sie zurück.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Diederich, bitte.

Herr Dr. Diederich (AkdÄ): Ich wollte zu der Frage Stellung nehmen: Was bringt eine Insulinreduktion im klinischen Alltag? Grundsätzlich ist eine Insulinreduktion immer für die Gewichtsregulation besser. So ist es auch in der Studie unter Dapagliflozin gezeigt worden. Man muss allerdings sagen: Unter Insulin habe ich ohnehin Hypoglykämien. Die Risiken, Dapagliflozin zusätzlich zu geben, die wir diskutiert haben, würden mich nicht dazu bewegen, diesen gewichtsreduzierenden Effekt mit Dapagliflozin zu nutzen und das Risiko einzugehen. So muss man argumentieren. Insulintherapien bedeuten zwischen einer und fünf Injektionen pro Tag. Wenn man es schafft, eine Injektion zu sparen, hat das einen gewissen

Effekt auf die Lebensqualität. Aber bei der Insulinklientel – das möchte ich als Kliniker sagen – würde ich die Risiken Harnblasenkarzinom und Harnwegsinfekt wegen einer etwas besseren Gewichtsregulation nicht eingehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Diederich. Sie sagten, wenn es zu schaffen sei, eine Injektion pro Tag einzusparen. Wenn ich Herrn Runge eben richtig verstanden habe, gab es Gruppen, bei denen Sie – ich habe den Wert nicht mehr exakt parat – von 44,6 oder 44,63 Prozent gesprochen hatten; Sie mögen das bitte berichtigen. Das nur, damit wir das quantifizieren können jenseits der Frage, ob das in der Schaden-Nutzen-Relation, die Herr Dr. Diederich gerade angesprochen hat, richtig ist. Ich hatte in Erinnerung, dass von etwa 44 Prozent die Rede war.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Genau. Es ging letztendlich um die Dosiseinsparung, um einzelne Einheiten, die pro Tag eingespart werden können. Im Monotherapiearm, also bei Patienten, die nur mit Insulin behandelt wurden, sind es mehr als 22 Einheiten pro Tag gewesen. Das deutet darauf hin – da werden Sie mir sicherlich recht geben –, dass die Insulresistenz rückläufig ist. Das ist das Schöne daran; mit unserem Wirkmechanismus können wir an Diabetes wirklich etwas leisten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnhauer, bitte.

Frau Dr. Nahnhauer: Die Diskussion ist schon ein bisschen dahingegangen. Auf Herrn Schnell wollte ich noch die Bemerkung loswerden, dass wir immer wieder Nichtunterlegenheitsstudien gegenüber den Sulfonylharnstoffen sehen. Das heißt, einen bestimmten Stellenwert haben sie. Sonst würde man diese Studien nicht machen. Wenn man die Sulfonylharnstoffe als so risikoreich einschätzen würde, wie Sie das gerade geschildert haben, würde man Überlegenheitsstudien machen.

Herr Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Darf ich direkt darauf eingehen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Mein Punkt war der, dass wir eine Nutzenbewertung in der Form, wie wir sie von Medikamenten, die in den Markt gelangen, aktuell fordern, für keinen Sulfonylharnstoff bisher haben. Die Frage ist: Warum hat man das 2005 in Auftrag gegeben? Die Nutzenbewertung wurde nie erstellt. 2009 hat man den Auftrag zurückgezogen. Wir hätten dann die Möglichkeit, die Sulfonylharnstoffe – um bei Ihrem Beispiel zu bleiben – unabhängig zu evaluieren, und müssten uns nicht immer auf sie als „state of the art“-Diabetesmedikation beziehen.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Vielleicht darf ich dazu ergänzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es, Frau Pahor, ich gestatte es, weil ich großzügig bin. Bitte schön.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Danke schön. – Die Vergleiche versus SU werden von der EMA gefordert. Die Nichtunterlegenheitsstudie im Punkt HbA1C ist letztendlich ein valider Endpunkt, weil wir wissen, dass SUs effektiv HbA1C senken, zumindest für das erste Jahr.

Sie verlieren zwar relativ schnell an Wirksamkeit, aber es geht um den Vergleich und den Effekt auf andere Endpunkte, die ein orales Antidiabetikum mitbringen soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich möchte bei den Tumorinzidenzen bohren. Sie haben korrigiert und gesagt, es gebe 9 Fälle bei etwa 5.000 Patienten. Auch diese Größenordnung wäre relevant. Sie sagen, Sie haben in Deutschland etwa 10.000 Patienten eingestellt. Das wären dann etwa 20 neue Fälle. Können Sie vielleicht sagen, wie die Inzidenzen in den Vergleichsgruppen waren, und zwar für beide Tumorentitäten, also das Harnblasenkarzinom und das Brustkarzinom, damit wir das nochmals sehr deutlich haben? Vielleicht können Sie auch ergänzen: Gibt es Informationen von Ihnen oder auch von der AkdÄ, was die Pharmakovigilanz in den Monaten angeht, die das Produkt in der Versorgung ist?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die genauen Zahlen kann ich Ihnen gerne gleich heraussuchen, damit ich sie Ihnen wirklich exakt sagen kann. Der Stand neun zu eins ist der, der in der aktuellen Fachinformation drin ist, der der EMA vorlag und entsprechend in Ordnung ist. Die 10.000 waren darauf bezogen: Insgesamt haben wir 10.000 Patientenjahre Erfahrung in den Studien. Für Dapagliflozin sind wir bei sechseinhalbtausend Patientenjahren, die uns aus den Studienprogrammen vorliegen. Nach meinem Erkenntnisstand wurde uns durch irgendwelche Spontanmeldungen, nachdem es auf dem Markt ist, kein neuer Fall bekannt, ebenso gibt es aus den Studien keinen neuen Fall. Die genauen Zahlen kann ich Ihnen gleich nachreichen, wenn Sie möchten.

Herr Müller: Die Frage war, was Sie mit neun zu eins meinen.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Neun Patienten im Dapagliflozin-Arm hatten eine Diagnose Harnblasenkarzinom und ein Patient im Vergleichsarm.

Herr Müller: Können Sie die Zahlen für den Brustkrebs nennen?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Zehn zu drei, wenn ich mich recht erinnere. Aber die genauen Zahlen kann ich Ihnen gleich noch bestätigen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Die Frage wäre, ob wir Ihnen die Zahlen zu den anderen Tumorarten nennen sollen, die im Vergleichsarm tendenziell häufiger auftreten. Auch die können wir Ihnen gerne heraussuchen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es würde sicherlich ein abgerundetes Bild geben, weil Sie von Verlagerungen oder von einer gleichgewichtigen Betrachtung gesprochen haben. Was mich interessieren würde, jetzt bezogen auf den jeweiligen Vergleichsarm: Beim Brustkrebs kann ich es noch verstehen, weil Sie den Effekt damit begründen, dass durch den Gewichtsverlust Tumoren eher ertastet werden. Beim Blasentumor kann ich es nicht verstehen, weil ich davon ausgehe, dass auch im Vergleichsarm eine relativ intensive und engmaschige Beobachtung der Patienten erfolgt ist. Sie haben eben gesagt: Wegen möglicherweise eintretender Harnwegsinfekte etc. pp. treten bei verkürzten Untersuchungsintervallen Tumoren zutage, die ohnehin vorhanden sind. Hier ist mir das Verhältnis neun zu eins nicht erklärlich. Wie gesagt, ich bin Jurist und nicht Mediziner. Ich bastele mir meine kleine Welt auf der Basis der Evidenz, die sich möglicherweise für mich so darstellt. Beim Brustkrebs kann ich es verste-

hen, nicht aber beim Blasenkrebs. Weil die Leute in beiden Armen ohnehin unter engmaschiger Kontrolle sind, müsste der Effekt beim Blasenkrebs, wenn er denn darauf zurückzuführen ist, dass man ohnehin Vorhandenes entdeckt – wer lange genug sucht, findet irgendetwas, ist ein alter Grundsatz, der die Behandlungshäufigkeit ein Stück weit apostrophiert –, eingetreten sein. Da ist er wesentlich krasser. Wenn Sie von neun zu eins sprechen, während wir beim Brustkrebs sieben zu drei oder zehn zu drei haben, ist das für mich kein selbsterklärendes Muster. Vielleicht können Sie mich da in dem Sinne belehren, dass ich es verstehe.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Generell ist zu beachten, dass das Verhältnis zwischen DAPA und dem Vergleichsarm nicht das gleiche ist. In vielen Studien hatten wir drei Arme mit Dapagliflozin und nur einen Arm mit Placebo oder Komparator. Insgesamt haben wir ein Verhältnis von 1,8. Das heißt, es ist nicht wirklich die gleiche Anzahl von Vergleichspatienten vorhanden wie für Dapagliflozin. Somit müsste man den Vergleichsarm multiplizieren, damit es ausgewogener ist.

Generell ist es so, dass wir natürlich während der Studien standardisierte Untersuchungen für alle Patienten bezüglich der Urinuntersuchung hatten. Allerdings kam es bei Patienten im Dapagliflozin-Arm häufiger dadurch zu weiteren Untersuchungen, dass eine Hämaturie aufgefallen ist oder ein Harnwegsinfekt oder eine asymptomatische Bakteriorie, die lokal vom Prüfarzt zur weiteren Untersuchung geführt hat, wo dann die Diagnose gestellt worden ist.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben gerade die Zahlen herausgesucht. Ich glaube, man muss auf diesem Gebiet sehr vorsichtig sein, mit den Zahlen zu jonglieren. Wir sind ein Stück weit in die Pharmakovigilanz abgedriftet, für mich unerwartet. Wir haben in den DAPA-Studien 5.500 Patienten, in der Kontrollgruppe 3.100. Das heißt, wenn Sie das Verhältnis betrachten, müssen Sie diesen Faktor von ungefähr 1,8, auf den Frau Rohwedder anspielte, immer berücksichtigen. Wenn Sie sich das über alle Tumorentitäten ansehen, die in beiden Vergleichsarmen aufgetreten sind, und wenn Sie alles in einen Topf werfen, dann haben Sie eine incidence rate ratio von 1,047, und das Intervall ist beiderseits der 1 weit hinausgehend. Wir verrennen uns gerade in der Frage der Blasen- und Brusttumore. Ich hatte den Eindruck, für Herrn Diederich ist das Urteil schon gefällt. Ich finde das überraschend, weil die Daten – das sieht man auch an der Entscheidung der Zulassungsbehörde – noch längst nicht so gewertet werden. – Das vielleicht als Hinweis.

Ich weiß nicht, ob wir das irgendwann einspielen können. Wir hätten es in die Stellungnahme gepackt, hätten wir gewusst, dass das zum Thema wird. Hier sieht man, dass die Inzidenzrate von Tumoren in beiden Vergleichsarmen ähnlich hoch ist, aber mit anderen Entitäten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich wäre dankbar, wenn Sie uns die Zahlen überlassen könnten. Wir verrennen uns auch nicht, Herr Runge, es ist einfach eine wichtige Frage, weil es adressiert worden ist, sehr prominent adressiert worden ist und weil es aus meiner Sicht und sicher aus unser aller Sicht wirklich wichtig ist, dass man die Dinge diskutiert und möglicherweise aufklärt. Das kann ja sein. Das kann auch der Sinn und Zweck einer solchen Anhörung sein. – Herr Diederich.

Herr Dr. Diederich (AkdÄ): Die Entscheidung ist bei uns nicht gefallen. Nur ist einem der Blasentumor pathophysiologisch am Herzen liegend. Denn wenn die Blase mehr Zucker be-

kommt, kann das auch onkogene Effekte haben. Das zu unserem sachlichen Umgang damit. Wir brauchen aber noch mehr Sicherheitsdaten, denke ich.

Ich wollte noch kurz etwas zu Insulintherapie und Lebensqualität sagen. Das ist untergegangen. Einem Patienten ist es egal, ob er mit einer Injektion 10 oder 20 Einheiten injiziert. Wenn man aber die Anzahl der Injektionen senkt, ist das Lebensqualität. Das ist in dieser Studie nicht erfasst oder auch nicht herausgekommen, weil auch sehr hoch dosierte Insulinschemata benutzt wurden. Wenn man niedriger dosierte Insulinpatienten nimmt, wäre es wahrscheinlich der Fall, dass man eine von den manchmal fünf Injektionen pro Tag sparen kann. – Das zur Erläuterung Lebensqualität und Insulintherapie. Die Insulindosis hat für den Patienten per se nichts mit Lebensqualität zu tun, mit Gewichtsregulation, aber nicht damit: Wie viel Aufwand betreibe ich mit der Therapie?

Herr Hecken (Vorsitzender): Hier hat Herr Runge nur aus der schriftlichen Stellungnahme oder der Beratung des G-BA zitiert. – Frau Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer: Könnten Sie nochmals sagen, ob Sie neuere Daten hinsichtlich der Anstiege des Parathormons haben? Es ist ein älteres Klientel, osteoporosegefährdet. Wie stellt sich das aus den Daten dar, die Sie jetzt haben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Rohwedder, bitte.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Da gab es auch mit den Daten aus neueren und längeren Studien keine weiteren Veränderungen. Der leichte Anstieg, der nicht klinisch relevant ist, ist noch da. Wir haben in einer speziellen Studie Knochendichtemessungen über zwei Jahre hinweg gemacht. Dort gab es keinerlei Signale, dass es zu Veränderungen der Knochendichte gekommen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist die Frage beantwortet, Frau Nahnhauer?

(Frau Dr. Nahnhauer: Ja!)

Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich stimme Ihnen zu, dass wir natürlich noch in einer frühen Phase der Bewertung sind, aber auch in einer frühen Phase der Beunruhigung. Für mich ist die Hypothese, dass man bei π mal Daumen 5 kg Gewichtsverlust so massiv die Dichte in der Mamma reduziert, dass man die Tumoren spontan tastet, sehr hypothetisch. Mich beunruhigen die Brusttumore schon etwas. Wenn ich an die Epidemiologie von Metformin denke, wo wir auch einen insulineinsparenden Effekt gesehen haben und wo wir eigentlich durchgängig in epidemiologischen Studien sehen, dass das Brust- und Kolonkrebsrisiko sinkt, wenn wir insulinsparend sind, dann finde ich es schon sehr beunruhigend –, denn Sie hatten ausgeführt, dass Sie Insulin einsparen könnten –, dass wir einen kleinen Anstieg der Brustkrebsrate hätten. Ich würde aufgrund dieser älteren Daten zu einer anderen Substanz eher erwarten, dass wir beim Kolon- und beim Brustkrebs eine Abnahme hätten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor, bitte.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich gebe Ihnen völlig recht, dass wir das im Auge behalten müssen. Das tun wir auch. Wir tun viel für die Pharmakovigilanz und sehen uns das ganz genau weiter an. Wir sind genauso daran interessiert wie die Zulassungsbehörden. Beim

Mammakarzinom ist das Verhältnis zehn zu drei. Wenn man die zehn auf die Hälfte herunterbricht, sind wir immer noch beim Verhältnis fünf zu drei. Ich würde hier eher sagen, das sind Zufallsbefunde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Wenn wir den Vergleich Sulfonylharnstoffe und Metformin epidemiologisch sehen, dann sehen wir, dass wir unter Sulfonylharnstoffen eher eine Zunahme von Brusttumoren haben. Das muss man sehr ernst nehmen, auch wenn die Zahlen im Moment sehr klein sind; das ist überhaupt die Schwierigkeit. Ich denke, das ist aber schon ein Signal, das man ernst nehmen muss.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich bin völlig bei Ihnen, dass man das im Auge behalten und entsprechend vorgehen muss und es auch tut.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich frage in die Runde: Gibt es weitere Fragen? Gibt es weitere Problemkreise, Kosten etc. pp., die adressiert werden müssen? Aus meiner Sicht war hier kein Fragebedarf mehr nach dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren. Herr Runge, möchten Sie oder möchte jemand anders noch ein Schlusswort sprechen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Mir liegt doch noch am Herzen, etwas zum Kostenteil zu sagen. Denn ich bin mehrmals darüber gestolpert. Ich verstehe nicht, wohin die Reise gehen soll. Ich will mit diesem Thema auch niemanden reizen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Keine Sorge, unsere Reizschwelle liegt relativ hoch, Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich zitiere aus der vorläufigen Bewertung des IQWiG:

> Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.

Das liest man, man liest es nochmals, und dann denkt man sich: Was einem da gesagt wird, ist, dass es für die Kostenberechnungen nicht relevant sein soll. Ich frage mich, wenn ich eine Insulinkartusche in der Hand halte: Wie soll das Insulin in den Patienten? Ich kenne es noch nicht transdermal oder oral oder als Suppositorium. Das ist etwas, was leider schon in einigen Beschlüssen durchgerutscht ist. Ich glaube, es ist notwendig, sorgfältig draufzugucken, dass möglicherweise eingespartes Material als Kosteneinsparung bei unserer neuen Therapie vorgesehen wird.
Ähnlich sehe ich das bei der Insulindosisreduktion. Wenn Sie die Insulindosis reduzieren, heißt das, Sie haben weniger Kosten. Auch das wird negiert, weil das nicht aus der Fach- und Gebrauchsinformation hervorginge. Also auch hier der Appell, da genauer hinzusehen. Denn manche Dinge führen sich aus dem Formalismus heraus ad absurdum.
Insgesamt – das hat die Diskussion heute gezeigt – ist das ein spannender Wirkstoff. Wir haben aus den ersten Erfahrungen aus der Versorgung gesehen, dass es die unmittelbare Erfolgswahrnehmung gibt. Wir haben heute vernommen, dass Sie eine frühe Besorgnis haben, was bestimmte mögliche Nebenwirkungen oder schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen anbetrifft. Das nehmen wir ernst. Deswegen haben wir uns mit der europäischen Zulassungsbehörde, die das Nutzen-Risiko-Profil positiv sieht, auseinandergesetzt

und werden weiter im Dialog bleiben. Wir haben als nächste Station die Wiedereinreichung bei der FDA.
Jetzt komme ich auf den Ursprungsteil zurück: Was machen wir hier? Das ist eine frühe Nutzenbewertung. Die Langzeitdaten sind noch nicht da. Auch nach der Rechtsverordnung kann man patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflussen. Wir haben heute sehr lange über Blutdruckeffekte gesprochen. Das tritt in der Praxis auf. Damit muss man umgehen. Ich denke, deshalb ist es auch legitim, das hier zu diskutieren. Ob Sie jetzt sagen, das habe einen Zusatznutzen, oder nicht, sei dahingestellt. Es ist eben da. Wir stellen Ihnen einen neuen Wirkstoff in all seiner Breite vor. Ich hoffe, das ist uns heute einigermaßen gut gelungen. Wir lassen Ihnen gerne die Übersicht zu den Inzidenzen der verschiedenen Tumorentitäten da oder zukommen, wie immer Sie das wünschen.
Ich hoffe, dass Ihnen gerade Frau Rohwedder, die das Studienprogramm aus Deutschland heraus maßgeblich mit betreut hat – es gibt einen hohen Anteil an deutschen Patienten in den Phase-III-Studien –, aus dem Innenleben dieser Studien ausreichend berichten konnte. Damit möchte ich enden. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und die wie immer spannenden Fragen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir bedanken uns auch für die aus meiner Sicht sehr spannende und zielführende Diskussion. Sie sollten aus dem Abfragen einzelner Themenbereiche keine voreiligen Schlüsse ziehen hinsichtlich der Frage: In welcher Form wird das am Ende gewertet? Ich glaube, wir haben gerade mit Blick darauf, dass wir es mit einer neuen Wirkstoffklasse zu tun haben, heute eine Menge an neuen Erkenntnissen gewinnen können, die am Ende von uns zu werten und zu bewerten sind. Wir werden entsprechend unsere Beratungen zu diesem Themenkomplex fortsetzen und schauen, was wir mit den gewonnenen Erkenntnissen am Ende anfangen können. Mir wäre sehr lieb, wenn Sie uns das übermitteln könnten, damit es nicht zu viel Papier hin und her gibt.

Ich bedanke mich für Ihr Kommen. Guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-12-15-D-045 Dapagliflozin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dapagliflozin
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	**Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin** Sulfonylharnstoffe (SH) Metformin Sitagliptin Inkretinmimetika Acarbose Insulin
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2: - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien Insulin, wenn angezeigt - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 21.Februar 2013: Zweckmäßige Vergleichstherapie für Monotherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin: Metformin + Humaninsulin - Verordnungssausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Sulfonylharnstoffe (FB) Metformin (FB) Humaninsulin (FB)
• […] vorzugsweise eine Therapie, […] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	zu SH: Glibenclamid, Glimepirid; Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Stand Juni 2013)

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga ®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: **Monotherapie** Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. **Add-on-Kombinationstherapie** - In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.
Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.

Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)							
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Sitagliptin A10BH01	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	**Metformin**, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem **Sulfonylharnstoff**, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem **Thiazolidindion**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Sulfonylharnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Thiazolidindion und Metformin**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin A10BH02	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	**Metformin** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	einem **Thiazolidindion** bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.			

Saxagliptin A10BH03		**Metformin**, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Thiazolidindion** bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Insulin** (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		

Inkretinmimetika		
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**
Exenatide A10BX04		Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.

Glinide		
Nateglinid A10BX03		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.

Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
Glitazone (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*
Alpha-Glukosidaseinhibitoren	
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.
Insulin	
Bspl. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Diabetes Mellitus Typ 2“ durchgeführt. Die Suche erfolgte im Zeitraum vom 01.05.2011 bis 29.06.2012 und die Updaterecherche wurde am 29.06.2012 abgeschlossen. Die Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP sowie Handsuche. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Des Weiteren wurden IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse in die Suche mit eingebunden.
Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 86 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 68 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung sowie relevante IQWIG-Berichte und G-BA Beschlüsse. Insgesamt ergab dies 57 Quellen (zusätzlich durch Update Recherche 11 Quellen), die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA Beschlüsse/ IQWIG Berichte/ DMPs	
G-BA Beschluss (Stand Dezember 2010): Therapiehinweise zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach hochwertigen, direkt vergleichenden Studien und evidenzbasierten Leitlinien mit anderen Antidiabetika oder der Gliptine untereinander zu Endpunkten wie HbA1c-Wert, Hypoglykämierate, Dialysebeginn, Erblindung, Amputationsraten, Gesamtmortalität, vaskulär bedingte Morbidität, vaskulär bedingte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (→ Einbeziehung der Ergebnisse der Literaturrecherche zu den vorher publizierten Therapiehinweisen des G-BA zu Sitagliptin und Vildagliptin.) • Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise: o Einsatz Gliptine ist zu beschränken bei Patienten bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen wegen Kontraindikation, Unverträglichkeit bzw. nicht zu einer unangemessenen Blutzuckerkontrolle führen, nicht eingesetzt werden können. o Metformin durch erbrachten Nachweis in Reduktion der Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko Substanz der ersten Wahl o Nachweis von Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen in Studien belegt. o Daher Metformin und Sulfonylharnstoffe bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien. o Sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen oder wegen Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit nicht indiziert sein, kommt eine Kombinationstherapie mit Gliptinen in Betracht bei Patienten, die nicht für eine Insulintherapie geeignet sind bzw. bei denen keine Insulintherapie angezeigt ist. o Derzeit nur Sitagliptin für Monotherapie, Basalinulin unterstützende orale Therapie (BOT) oder 3-fach Kombination zugelassen. **→ Monotherapie nur wirtschaftlich, wenn sowohl für Metformin als auch für Sulfonylharnstoffe eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit vorliegt und der Patient für eine Insulintherapie nicht in Frage kommt/bzw. nicht angezeigt ist.** o Verordnungsausschluss der Glitazone: Kombinationstherapie mit Glitazonen stellt keine alternative Behandlungsoption mehr dar. ➢ Wirksamkeit: o Zu den in Europa zugelassenen Gliptinen: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie Studien o Relevante Endpunkte (Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen, Lebensqualität) fehlen in den Studien, daher Vor-Nachteile der Gliptine hinsichtlich dieser relevanten Endpunkte nicht zu beurteilen o Hinweis Studien zu Gliptinen: Vergleichbare moderate blutzuckersenkende Wirkung aller Gliptine bei geringen Hypoglykämierisiko und im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffe geringere blutzuckersenkende Wirksamkeit (*Richter et al. 2008 (Cochrane*

	Review) & Monami et al. 2009) • Nur **ein direkter Vergleich** zweier Gliptine (Saxagliptin vs. Sitagliptin) als Add-On bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin: Saxagliptin ist Sitagliptin hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes nicht unterlegen (in der Per-Protokoll-Analyse). o Es liegen Studien in den zugelassenen Indikationen im Vergleich mit anderen Antidiabetika als Add-On Studien nach Versagen einer Metformin-Monotherapie vor (blutdrucksenkende Wirkung als primären Endpunkt): **Vildagliptin vs.** Glimepirid, Gliclazid, Pioglitazon, Rosiglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon / **Sitagliptin vs.** Glipizid, Liraglutid, Exenatide / **Saxagliptin vs**. Glipizid. • <u>Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Sulfonylharnstoff:</u> Studien vergleichende Add-On Studien vs. Sulfonylharnstoff als Nichtunterlegenheitsstudien durchgeführt. Die Nichtunterlegenheit wird in allen Studien statistisch gegenüber dem jeweiligen Gliptin belegt (Per-Protokoll-Analyse). Weiterhin ergibt sich aus den Studien ein Vorteil der Gliptine (in Kombination mit Metformin) gegenüber Sulfonylharnstoff (in Kombination mit Metformin) hinsichtlich der Hypoglykämierate (bei allerdings insgesamt geringen Raten für schwere Hypoglykämien). - Das Risiko von Hypoglykämien steigt, wenn Vildagliptin oder Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wird, verglichen mit einer alleinigen Sulfonylharnstoff Behandlung (→ Empfehlung einer Dosisreduktion) • <u>Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Inkretinmimetika bzw. GLP-Analoga (basierend auf nur zwei Studien):</u> Zwei Studien vergleichen die zusätzliche Gabe von Sitagliptin mit einem Inkretinmimetikum bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie (in einer Studie wird das bislang in Europa noch nicht zugelassene lang wirksame Exenatide LAR eingesetzt). Es ergibt sich aus einer Studie ein Vorteil der Inkretinmimetika im Hinblick auf Körpergewicht und die blutzuckersenkende Wirksamkeit bei allerdings deutlich häufiger auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen. o Vergleichende Monotherapiestudien für Sitagliptin bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation fehlen. o Ebenso sind keine vergleichenden Studien für Sitagliptin in der oralen 3-fach Kombinationstherapie oder BOT verfügbar. o Andere Risiken unter Gliptinen: • <u>Unerwartete Ereignisse und Therapieabbrüche:</u> Im direkten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin jeweils kombiniert mit Metformin werden gleich häufig auftretende schwerwiegende unerwartete Ereignisse und Abbruchraten berichtet. • <u>Hypersensitivitätsreaktionen und Infektionen:</u> Nach Markteinführung wurden bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen ein-

	schließlich Stevens-Johnson-Syndrom). Bei Patienten unter Vildagliptin wurde über Urtikaria und Angioödeme berichtet. In den zulassungsrelevanten Studien wurden unter Saxagliptin etwas häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen und Hautausschlag beobachtet. Stat. signifikante Zunahme von Infektionen unter Sitagliptin (RR 1,15, 95% CI 1,02 bis 1,31) (basierend auf einem Cochrane Review)
G-BA Beschluss (2010): ,,Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ **plus** • **IQWIG Abschluss-bericht (2008/ Auftrag A05-05A):** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008. • Auf Basis dessen, Verordnungsausschluss der Glitazone: ,, *Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Aus-schluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“*
IQWIG Abschluss-bericht (2009/ Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 **Plus** **G-BA Be-**	• **Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2009:** o <u>Bewertung durch das IQWiG ergab:</u> Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide, <u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden. • **G-BA Beschluss:** o Die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V sind erfüllt und somit ist die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ mit oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen

schluss (2009): ,, Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ‘‘	und Metformin oder auch mit Insulin vor dem Hintergrund des belegten therapeutischen Nutzens dieser Wirkstoffe zweckmäßiger. o Aufgrund fehlendem Nutzenbeleg einer Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid ist diese Behandlung der mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder einer Behandlung mit Insulin therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen o Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Glinid auch nicht medizinisch notwendig o <u>Eine medizinische Notwendigkeit zur Anwendung von Repaglinid im Einzelfall</u>: Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Soweit andere orale Antidiabetika bei diesen Patienten nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist).
G-BA: Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: • Therapiehinweis zu Exenatide (Stand Juni 2008) • • **plus** • • **IQWIG Bericht (Rapid Report):** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide (Stand 2007)	• **Beschluss des G-BA:** Unwirtschaftlichkeit von Exenatide. ,,*Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.‘‘* • **IQWIG Rapid Report:** o Wirkung von Exenatide als Blutzucker senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. o Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) o Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. o Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA: Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand April 2008)	• **<u>G-BA Beschluss:</u>** *,, Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.‘‘* • **<u>IQWIG Bericht:</u>** o Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der

plus **IQWIG Abschluss-bericht:** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2005)	Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). o Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin- Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA: Zusammen-fassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse-Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand März 2010) **plus** **IQWIG Bericht:** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2009)	• **<u>G-BA Beschluss:</u>** o *,,Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist , sieht der Unterausschuss „Arzneimittel" die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an."* • **<u>IWQIG Bericht:</u>** o Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. o Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA (DMP, Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes melli-	• <u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> o ,,Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine normnahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf

tus Typ 2	die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin.‘‘ o ,, Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o. g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen‘‘. *Therapieziele*: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Ver-meidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.
G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6: Inhalierbares Insulin (Stand 2006)	• G-BA -Beschluss: *‚Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s.c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden‘‘.*
G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung	• ,,*Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage*

der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin (Stand April 2008)	*kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“*
• **G-BA:** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin (Stand Dezember 2008)	• […],, *Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.“* • ,,*Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“* •
• **IQWIG 2011:** Dossierbewertung Linagliptin • • • ***Siehe auch:*** • **G-BA 2012:** • Zusammenfassende Dokumentation • über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linag-	• Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.

liptin	
• **IQWIG 2011: Rapid Report (A05-07):** • Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	• **Ziel:** • Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. • • **Fazit** • Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. • • Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber. •
Cochrane Reviews	
Richter et al. (2008/2009) DPP-4 Inhibitoren (alleine oder in Kombination) vs. Placebo, hypoglykämische Mittel (alleine oder in Kombination)	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs. • Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <u>Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</u> • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen **Endpunkte**: • <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte

bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität (Gesamtmortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten]

Hauptergebnisse:

- HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie)
  - Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) **versus** Placebo: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine **hohe Heterogenität** (I^2= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien lag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter **Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin** (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001).
    - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil.
  - Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) **versus** Monotherapie mit anderen Antidiabetika: Stat. signifikanter **Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin** [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)].
  - Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika **versus** andere Kombinationen der Antidiabetika: **Nur Sitagliptin** zeigt einen stat. signifikanten **Vorteil** (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); **Vildagliptin** zeigt **keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt** gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen.

- Nebenwirkungen: Statistisch signifikanter **Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin** (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, **nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich **Therapieabbruchs** aufgrund **schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen.**

- Gewicht:
  - Sitagliptin oder Vildagliptin **versus** Placebo: **Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo** gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009).
  - Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) **versus** Antidiabetika (Monotherapie): In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine **statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion** auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitagliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).

	Kommentar der Autoren: • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.
Sáenz et al. (2005) Metformin Monotherapie vs. Placebo, Sulfonylharn-stoffe, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Thiazolidindione Meglitinide nicht-medikamentöse Interventionen, anderen oralen Antidiabetika, Insulin	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 - 2003 • Es wurden 29 RCTs von guter bis moderater Qualität (A/B) eingeschlossen mit N= 5259 Patienten (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) Interventionen: • Metformin Monotherapie vs. Placebo • Metformin Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff • Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindion • Metformin Monotherapie vs. Meglitinid • Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren • Metformin Monotherapie vs. Nicht-medikamentöse Interventionen (z.B. Diät) • Metformin Monotherapie vs. Andere orale Antidiabetika • Metformin Monotherapie vs. Insulin **Endpunkte**: • Primäre Endpunkte: Mortalität und Morbidität (Diabetes bezogene Morbidität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität) • Sekundäre Endpunkte: Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankungen, mikrovaskuläre Komplikationen, Gewicht, HbA1c Wert, Lebensqualität, Lipidwerte, Insulinlevel, C-Peptide, Blutdruck, **Mikroalbuminurie**, **glomeruläre Filtrationsrate, renaler Plasmafluss**, Nebenwirkungen **Hauptergebnisse:** • Primäre Endpunkte: Mortaliät/Morbidität (basierend auf 5 Studien): o Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe oder Insulin (basiert auf der UKPDS Studie): **Metformin** zeigte einen **stat. signifikanten Vorteil** gegenüber Sulfonylharnstoffen oder Insulin hinsichtlich jeder Diabetes-bezogenen Folge (98/342 vs. 350/951; RR: 0.78; 95%KI: 0.65-0.94; p=0.03) und Gesamtmortalität (50/342 vs. 190/951; RR: 0.73; 95%KI: 0.55-0.97; p=0.03). Hinsichtlich der **Endpunkte**: Diabetes-bezogene Mortalität, Schlaganfall, mikrovaskuläre Komplikationen und periphere vaskuläre Erkrankungen, wurden **keine stat. signifikanten Unterschiede** berichtet. o Metformin-Monotherapie vs. Konventionelle Therapie (basiert auf der UKPDS Studie): **Metformin** zeigte einen **stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich der Diabetes bezogenen Folgen

	(98/342 vs. 160/411; RR: 0.74; 95%KI: 0.60-0.80; p= 0.0036), der Diabetes bezogenen Mortalität (28/342 vs. 44/411; RR: 0.61; 95%KI: 0.40-0.94; p= 0.03), der Gesamtmortalität (50/342 vs. 89/411; RR: 0.68; 95%KI: 0.49-0.93; p= 0.01) und dem Herzinfarkt (39/342 vs. 73/411; RR: 0.64; 95KI: 0.45-0.92; p=0.02). **Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte**. o Nicht-UKPDS Studien (Metformin vs. Vergleichstherapien; basierend auf vier Studien; **Daten zu Gesamtmortalität und ischämischen Herzerkrankung**): **Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Endpunkte**. Es wurden insgesamt 4 Herzinfarkte berichtet, 2 davon tödlich. **Alle 4** traten in der **Metformin**-**Gruppe** auf (4 vs. 0; RR= 3.58; 95% KI, 0.73-17.52). • Sekundäre Endpunkte: o Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe: **Stat. signifikante Unterschiede zugunsten Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.14; 95%KI: -028;0.01; p=0.041; I^2=50%); FPG (SMD: -0.16; 95%KI: -0,27,-0.05; p=0.0049; I^2= 29%); Gewicht (SMD: -0.45; 95%KI: -0.80,-0.10; p=0.012; I^2= 90%); LDL Cholesterin (SMD: -0.29; 95%KI: -0.52,-0,07; p= 0.011; I^2= 47%)); Triglyzeride (SMD: -0.22; 95%KI: -0.43,-0.02;p=0.034; I^2= 58%); Mikroalbuminurie (nur **eine kleine Studie**) (WMD: -53 mg/Tag; 95%KI: -86,-19). **Stat. signifikanter Vorteil unter den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich** des systolischen Blutdrucks (SMD: 0.41; 95%KI: 0.17-0.65; p= 0.00081). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten**. - 9 RCTs dokumentierten Nebenwirkungen mit stat. **signifikant mehr** hypoglykämischen Ereignissen unter den **Sulfonylharnstoffen** (34 vs. 126; p=0.04) und **signifikant mehr** Durchfall unter **Metformin** (30 vs. 13; p=0.03). ✓ Diese Ergebnisse sind **konsistent** mit **Ergebnissen, bei denen nur** d**oppelblinde Studien** berücksichtigt wurden (Subanalyse). o Metformin-Monotherapie vs. Placebo: **Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin** in HbA1c und FPG (SMD: -0.97; 95%KI: -1.27,-0.89; p<.00001; I^2= 81% / -0.87; 95%KI: -1.13—0.61; p<0.00001; I^2= 78%). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten**. - Nebenwirkungen (basierend auf 6 RCTs): **Stat. signifikant mehr** Auftreten von Durchfall unter **Metformin** (46 vs. 14; p= 0.0005). **Keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen** wie z.B. Hypoglykämie.

	o Metformin Monotherapie vs. Diät: **Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -1.06; 95%KI: -1.89, -0.22; p= 0.031; I^2= 94%), total Cholesterin (SMD: -0.59; 95%KI: -0.90,-0,27; p= 0.00027)), Insulin (SMD:-1.52; 95%KI: -2.09,-0.94; p<0.00001) und C-Peptide (SMD: -0.85; 95%KI: -0.59,-0.44; p=0.000047). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten**. - Nebenwirkungen: **Unter Metformin stat. signifikant mehr** Auftreten von **Hypoglykämien** (14 vs. 4; p= 0.01). o Metformin Monotherapie vs. **Thiazolidindione**: **Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.28; 95%KI: -0.52,-0.03; p= 0.027). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den weiteren Endpunkten.** - Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen**. o Metformin Monotherapie vs. Insulin: **Stat. signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich dem Köpergewicht (BMI) (SMD: -0.91; 95%KI: -1.44, -0.37; p= 0.00084), total Cholesterin (SMD: -0.77; 95%KI: -1.29-0.24; p= 0.0043), LDL Cholesterin (SMD: -0.83; 95%KI: -1,35, -0.30; p= 0.0022), systolischen Blutdruck (SMD: -0.84; 95%KI: -1.37,-0.31; p= 0.0019), diastolischen Blutdruck (SMD: -1.45; 95%KI: -2.02,-0.88; p<0.00001). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.** - Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen**. o Metformin Monotherapie vs. Meglitinide: **Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin hinsichtlich** FPG (SMD: -0.31; 95%KI: -0.51,-0.12; p= 0.0017). **Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte.** - Nebenwirkungen: **Metformin zeigte eine stat. signifikant höhere Rate an Durchfällen** (35 vs. 10; p=0.0002), bei jedoch **keinem stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich anderer relevanter Nebenwirkungen.** o Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren: **Stat. signifikanter Vorteil von Alpha-Glukosidase Inhibitoren** hinsichtlich dem total Cholesterin (SMD: 1.32; 95%KI: 0.77-1.87; p<0.00001). **Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte**. - Nebenwirkungen: Unter **Alpha-Glukosidase Inhibitoren traten stat. signifikant mehr Unterleibsbeschwerden** auf (27 vs. 7; p= 0.04). Kommentar der Autoren: • Lebensqualität (mit validen Messinstrumenten) wurde in den Studien nicht getestet. • Teils hohe Heterogenität.

	• Einschränkungen einiger Studien hinsichtlich Anzahl, Dauer und Patienten.
Goudswaard et al. (2009) Insulin vs. Metformin, Sulfonylharnstoffe	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs. • Es wurden 20 RCTs von allgemein niedriger methodologischer Qualität eingeschlossen (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <u>Interventionen:</u> Insulin Monotherapie (1) einmal, 2) zweimal oder 3) mehrmals täglich vs. Kombinationstherapie Insulin mit anderen oralen Antidiabetika (*hier*: Sulfonylharnstoffe oder Metformin oder Kombination der beiden) <u>Endpunkte:</u> o <u>Primäre Endpunkte:</u> Diabetes bezogene Morbidität, HbAc1-Wert o <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lebensqualität, Hypoglykämierate, Patientenzufriedenheit, Insulinmenge (für gute glykämische Kontrolle), Nebenwirkungen <u>Zeitpunkte der Endpunkt-Messung:</u> • Kurzzeit: 2-6 Monate • Mittelfristig: 6-12 Monate • Langzeit: 12 Monate **Hauptergebnisse** *(Hinweis: keine Aussagen zur Diabetes bezogenen Morbidität)* <u>Primäre Endpunkte:</u> • <u>HbA1c-Wert:</u> o **Keine stat. signifikanten Vorteile von Insulin Monotherapie** (zwei oder mehr Injektionen) gegenüber einer Kombination aus Insulin plus OAD, wenn Insulin als **nächtliche Einzelinjektion** gegeben wird. Eine Studie zeigte einen stat. **signifikanten Vorteil unter Insulin plus Metformin** (0.6; p<0.05) gegenüber einer Insulin Monotherapie. o **Eine Insulin plus Metformin Kombination zeigte eine stat. signifikant größere Verbesserung** hinsichtlich des Hb1c-Wertes **gegenüber der Kombination Insulin plus Sulfonylharnstoffe** (0.6 (-1.9 vs. -2.5; p<0.05). o **Eine Insulin plus OAD Therapie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil** (WMD: 0.3; 95%KI: 0.0-0.6; p=0.03; I^2= 16,3%) **gegenüber der Insulin Monotherapie,** wenn Insulin <u>einmal täglich gegeben</u> wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03). o <u>Eine 2x tägliche Gabe</u> von Insulin (Monotherapie) war nur stat. signifikant im Vorteil verglichen mit einer Kombination aus Insulin und OAD, wenn das Insulin <u>morgendlich als Einzeldosierung</u> gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03). <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

	• Lebensqualität (basierend auf 4 Studien): **Keine stat. signifikanten Unterschiede** zwischen **Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD**. • Hypoglykämie: Alle bis auf 5 RCTs dokumentierten Hypoglykämien quantitativ oder qualitativ. 13/14 RCTs zeigten **keine stat. signifikanten Unterschiede** zwischen einer **Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD**. • Insulinmenge: **Insulin plus OAD** zeigte eine **relative Reduktion von 43%** hinsichtlich des täglichen Insulin Bedarfs **gegenüber der Insulin Monotherapie**. • Gewicht (15 Studien mit Information über Gewicht (Körpergewicht oder BMI): Unter der **Kombinationstherapie** mit **nächtlichem NPH Insulin** (vorausgesetzt es wurde Metformin Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegeben) wurde eine **stat. signifikant geringere Gewichtszunahme** im **Vergleich zu Insulin Monotherapie** dokumentiert (keine Signifikanzangabe). **Alle anderen Vergleiche waren nicht stat. signifikant**. **Trend** zu einer größeren **Gewichtszunahme** unter **Insulin plus Sulfonylharnstoff** vs. Insulin (nächtlich) Monotherapie. (*Hinweis: Aufgrund einer hohen Heterogenität zwischen den meisten Studien, war eine gepoolte Analyse nur in drei Subgruppen möglich).* Kommentar FBMed: • Keine der Studien testete auf klinisch relevante Endpunkte wie Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität oder Morbidität. • Viele Studien mit kleinem Stichprobenumfang und unzureichender Nachbeobachtungszeit.
Van de Laar et al. (2009) Alpha-Glukosidase-Inhibitoren vs. Placebo; Sulfonylharnstoffe Thiazolidindione; Meglitinide; Biguanide; Insulin; jede andere pharmakologische Interventi-	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003. Es wurden 41 Studien (N=8130 Patienten) eingeschlossen (gewertet nach den üblichen Parametern: Randomisierung, Verblindung,…etc.) • 5 Studien waren von guter Qualität (Grad A), 5 Studien von moderater Qualität (Grad B) und der Rest von mangelhafter Qualität (Grad C) Interventionen: Monotherapie mit Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol, Voglibose, Emiglitate) **versus** anderer Therapien: Placebo; Sulfonylharnstoffe (z.B.: Glibenclamid); Thiazolidindione (z.B.: Pioglitazon); Meglitinide (z.B.: Nateglinid); Biguanide (z.B.: Metformin); Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie (z.B. Diät) Endpunkte: • Primäre Endpunkte: Mortalität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität • Sekundäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle (glykosyliertes Hämo-

on; Konventionelle Therapie	globin), Plasma Lipide, Nüchtern- und postprandialer Insulinwert, C-Peptide, Körpergewicht, Nebenwirkungen **Ergebnisse *(Hinweis:* *Zu Placebo* ***und*** *zu anderen Interventionen****. Zu einem Vergleich von Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Therapien lagen nur Studien zu Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen vor*** *(Ergebnisse nur zu diesem Vergleich wiedergegeben)* • Mortalität, Morbidität und Lebensqualität: → Nur wenige Daten zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. • Glykosoliertes Hämoglobin: o Gegen Placebo: Alpha-Glukosidase-Inhibitoren **zeigten einen stat. signifikant senkenden Effekt** (Acarbose: -0.8 (95%KI: -0.9,-0.7; basierend auf 28 Studien / Miglitol: - 0.7% (95%KI: -0.9,-0.4, basierend auf 7 Studien und für Voglibose: -0.5% (95%KI: -0.6 , -0.3), basierend auf nur einer Studie), wenn verglichen wird mit Placebo. o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: **Keine stat. signifikanten Unterschiede**. → In Studien mit einer Beobachtungsdauer von > 24 Monaten wurde eine durchschnittliche Reduktion des glykosyliertem Hämoglobin von -0.5% gezeigt. → Hinweis auf große **UKDPS** Studie (N= 1946 Patienten): Nach drei Jahren nahmen noch 39% der Patienten in der Acarbose Gruppe und 59% der Patienten in der Placebogruppe die Studienmedikation. In der Intention-to-treat Population wurde eine Reduktion des glykosoliertem Hämoglobin von 0.2% (p=0.003) gefunden. Werden nur die Patienten berücksichtigt, welche die Studienmedikation bis zum Ende einnahmen, wird eine Reduktion von 0.5% angezeigt. • Nüchtern- und postprandialer Insulinwert: o Gegen Placebo: Wenn verglichen wird mit Placebo zeigten **Alpha-.Glukosidase Inhibitoren einen stat. signifikante senkenden Effekt** (Acarbose: Nüchterninsulinwert: -1.1 mmol/L (95%KI: -1.4,-0.9); basierend auf 28 Studien) ; Miglitol: -0.5 mmol/L; 95%KI: -0.9 ,-0.2; basierend auf 2 Studien und Voglibose: -0.6 mmol/L; 95%KI: 1.0 , -0.2, basierend auf nur einer Studie/postprandialer Insulinwert: Acarbose: -2.3 mmol/L (95%KI: -2.7,-1.9); **für Miglitol wurde kein stat. signifikantes Ergebnis** berichtet (basierend auf 2 Studien). **Voglibose zeigte einen stat. signifikanten Effekt** (postprandialer Insulinwert: -2.4 mmol/L (95%KI: -3.0 ;-1.8; basierend auf einer Studie). o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: **Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (basiered auf 7 Studien: -25 pmol/L, 95%KI: -43; -6) und Postload Insulin (Basierend auf 7 Studien; -133 pmol/L, 95%KI: -185; -82). Nur eine Studie verglich Miglitol vs. Sulfonylharnstoff und fand **heterogene Ergebnisse** hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (Anstieg von 28 pmol/L).

	• Körpergewicht: o Gegen Placebo: Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zeigten nur einen **minimalen Effekt** auf das Körpergewicht. Acarbose zeigte einen **stat. signifikant senkenden Effekt** auf den **BMI** (-0.2 kg/ m2 (basierend auf 13 Studien, 95% KI: -0.3,-0.1), jedoch **nicht auf das Körpergewicht**. o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: **Keine stat. signifikanten Unterschiede**. • Nebenwirkungen: o Gegen Placebo: **Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose** (OR: 3.4 (oder RR: 1.4); 95%KI: 3.4 -4.4 basierend auf 23) und **Miglitol** (OR: 4.0; 95%KI: 1.7 - 9.5; basierend auf 7 Studien). Diese sind vor allem bestimmt durch gastrointestinale Symptome (OR: 3.30 (RR: 1.8; 95%KI: 2.2 – 4; basierend auf 4 Studien). o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff**: Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose** (OR: 4.0; 95%KI: 2.0 - 7.8; basierend auf 7 Studien). Kommentar der Autoren: • Keine Daten zum Vergleich der Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Antidiabetika außer gegen Sulfonylharnstoffe. • Studien mit einem Vergleich von Acarbose vs. Sulfonylharnstoff, wählten teilweise keine adäquaten Vergleiche (z.B.: fixe Dosierung vs. individuell angepasste Dosierungen).
Systematische Reviews/HTAs	
Van de Laar et al. (2005) Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo. Sufonylharnstoff	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003 nach RCTs mit Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie (hier mit Acarbose, Miglitol, Voglibose). • Es wurden 41 RCTs eingeschlossen. Alle bis auf drei Studien waren von adäquater Qualität (LoE: A/B). Vergleich: Jede andere Intervention Endpunkte: Mortalität, Morbidität, glykämische Kontrolle, Insulinlevel, Plasmalipide, Gewicht, Nebenwirkungen **Hauptergebnisse:** • Mortalität und Morbidität (basierend auf drei Studien): **Keine stat. signifikanten Unterschiede** zwischen einer Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie und Kontrolle. • Glykämische Kontrolle *(Hinweis: nur Daten zu Acarbose):* • Alpha-Glukosidase-Inhibitoren vs. Placebo: Sowohl Acarbose als auch Miglitol zeigten einen **stat. signifikanten Vorteil** gegenüber Placebo (0.77% (95% KI: 0.64–0.90 / 0.68%; 95%KI: 0.44–0.93).

	• Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen: Nicht stat. signifikante Vorteile unter **Sulfonylharnstoffe** (0.38%). • FBG/ Nüchterninsulin/postprandialer Insulinwert/postprandialer Blutglukosewert: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: **Acarbose** zeigte **einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des postprandialen **Insulinwertes** (40.8 mmol/l; 95% KI 21.0 –50.6); **Miglitol und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des **FBG** (Miglitol: 0.52 mmol/l (2 Studien; 95% KI: 0.16–0.88 / Voglibose: 0.60 mmol/l (1 Studie; 95% KI 0.23–0.97). **Acarbose und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des postprandialen **Blutglukosewertes** (Acarbose: 22 Studien; 2.32 mmol/l; KI; 95% CI 1.92–2.73 /Voglibose: 2.40 mmol/l (1 Studie; 95% KI 1.83–2.97). - Bei einer Acarbose Dosierung von mehr als 50 mg (3x täglich), wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der glykämischen Kontrolle berichtet. • Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: **Stat. Signifikanter Vorteil unter Acarbose gegenüber Sulfonylharnstoffe,** hinsichtlich des N**üchterninsulinwertes** (24.8 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 486; 95% KI: 6.3– 43.3) und **Post-load Insulin** (133.2 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 483;95% KI: 81.8 –184.5)). • Gewicht: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: Acarbose zeigte **stat. signifikante Vorteile hinsichtlich des BMIs** gegenüber Placebo (0.17 kg/m2; 95% KI 0.08–0.26) aber **nicht hinsichtlich dem Körpergewicht.** • Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: **Keine stat. signifikanten Unterschiede**. • Nebenwirkungen: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: **Stat. Signifikant mehr** Nebenwirkungen unter **Acarbose** (OR: 3.37; 95%KI:2.60-4.36) und **Miglitol** (OR: 4.01; 95%KI: 1.69-9.52). • Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: **Stat. Signifikant mehr** Nebenwirkungen unter **Acarbose** (OR: 3.95; 95%KI: 2.00-7.80). Kommentar der Autoren: • Siehe Kommentar Cochrane Review: van de Laar (2006).
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2007)	• Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2006 nach primär Studien und system. Reviews *(→auch Beobachtungsstudien)* o Es wurden 28 systematische Reviews und 216 primäre Literaturquellen eingeschlossen. • • **Ergebnisse:** ▪ Klinisch relevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität *(Hinweis: Keine ausreichende Datenlage zu diesen Endpunkten.)* ▪ Weitere Endpunkte:

Alle oralen Antidiabtika	• HbAc1: Die **meisten oralen Antidiabetika** (**Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Metformin und Repaglinid**) zeigten **vergleichbare Reduktionen** des HbAc1 Wertes (**Absolute Reduktion**: **1 %**) gegenüber einer weiteren Substanz als Monotherapie. (→ Indirekte Daten zeigen das **Nateglinid und Alpha-Glukosidase Inhibitoren** als Monotherapie **weniger wirksam waren** (**Absolute Reduktion: 0.5%). Kombinationstherapien** zeigen eine **bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie.** • Gewicht: Bei den **meisten oralen Antidiabetika** (**Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe und Repaglinid**) trat eine **Gewichtszunahme** ein (**1-5 kg**). Unter **Metformin und Acarbose wurde kein Effekt** berichtet, wenn **verglichen wurde gegen Placebo**. • Blutdruck (Systolisch/diastolisch): Die **meisten oralen Antidiabetika** zeigten einen **ähnlich minimalen Effekt auf den Blutdruck (<5mm Hg)**. Es lagen **zu wenig Studien** zu **Meglitinide** und **Acarbose** mit anderen oralen Antidiabetika vor um eine **Aussage treffen** zu können. • LDL/HDL/Triglyzeride: **Thiazolidindione** führten zu einem **Anstieg** von **LDL** (**10 mg/dL**), **Metformin** hingegen zeigte **einen LDL senkenden Effekt** (**10 mg/dL**). **Sulfonylharnstoffe** verglichen mit Repaglinid und Alpha-glukosidase Inhibitoren, **zeigten ähnliche Effekte auf LDL**. Zu **wenige Studien** bezüglich **Nateglinid** lagen vor um eine **Aussage treffen zu können**. **Metformin, Sulfonylharnstoffe und Meglitinid** *(Hinweis: zu wenig Studien),* hatten nur einen **geringen Effekt** auf den **HDL**. **Nur Thiazolidindione zeigten einen HDL steigernden Effekt,** wenn **verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen**. **Kombinationstherapien mit Thiazolidindione zeigten einen ähnlichen Effekt auf den HDL wie eine Thiazolidindione Monotherapie.** Eine **Kombinationstherapie ohne Thiazolidindione** zeigte nur **geringe Effekte auf den HDL**. Die **meisten oralen Antidiabetika** (**Pioglitazon, Metformin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose und Repaglinid**) **senkten** den **Triglyzeridwert**. **Rosiglitazon** führte zu einem **Anstieg**. **Zu wenig Studien** lagen **zu Nateglinid** vor, um eine **Aussage treffen** zu können. • Mikrovaskuläre Komplikationen: **Nur wenig Studien hierzu vorhanden**. In der **UKPDS Studie** zeigte **Glibenclamid einen verminderten Bedarf an Photokoagulation und einen schützenden Effekt hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen** (**kombiniert: Retinopathie plus Nephropathie**), wenn verglichen wird mit konventioneller Therapie (Diät). **Metformin zeigte keinen Effekt** hinsichtlich Nephrophatie gegenüber der konventionellen Therapie. Unter **Pioglitazon gab es Hinweise auf einen besseren Kurzzeitnutzen hinsichtlich Nephropathie gegenüber Metformin** (basieren auf 2 RCTs).

	• • Hypoglykämien: **Mehr hypoglykämische Ereignisse unter den Sulfonylharnstoffen** (vor allem unter **Glyburid**) gegenüber anderen oralen Antidiabetika (außer Repaglinid; ähnlich hohes Risiko) (0-58 % Sulfonylharnstoffe vs. 0-21% Metformin / 0-24% Thiazolidinedione; **Absolute Risikodifferenz: 5-10% wenn Sulfonylharnstoffe verglichen werden mit Metformin oder Thiazolidinedione**). **Glyburid/Glibenclamid zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien im Vergleich zu anderen Sulfonyhlharnstoffen (Absolute Risikodifferenz: 2%).** Das **Risiko** war **höher** unter einer **Kombinationstherapie mit Sulfonyhlharnstoffen,** wenn verglichen wurde gegen eine Metformin oder Sulfonyhlharnstoff Monotherapie. **Keine ausreichenden Daten zu Acarbose oder Nateglinid** im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika. • • Andere Nebenwirkungen (gastrointestinale Ereignisse, ALT-Level, kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme, Laktatazidose, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie): **Mehr gastrointestinale Ereignisse unter Metformin und Acarbose** gegenüber anderen oralen Antidiabetika. Keine ausreichenden Daten zum ALT-Level. **Risiko auf kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme und Anämie war höher unter den Thiazolidinedione**, wenn verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonyhlharnstoffen (bzw. anderen oralen Antidiabetika). • • Kommentar FBMed: • Zusätzliche Berücksichtigung von Beobachtungsstudien • Teilweise basieren die Ergebnisse auf indirekten Vergleichen.
Bennett et al. (2011)	➢ **Update des systematischen Reviews von der Agency for Healthcare Research and Quality (2007)** • • Systematische Literaturrecherche bis Dezember 2010. Es wurden seit dem vorherigen systematischen Review noch 2 RCTs und 39 weitere Studien (z.B. Beobachtungsstudien) eingeschlossen. • • **Zwei zusätzlichen RCTs:** • ADOPT Studie: Doppelblinde Studie mit N= 4360 Patienten (mediane Studiendauer: 4 Jahre); Vergleich: Metformin, Rosiglitazon oder Glyburid. o Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Versagen der Monotherapie o Ergebnisse: Es wurden **in allen drei Gruppen vergleichbare Ereignisraten hinsichtlich der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität/Morbidität und Schlaganfällen berichtet.** • RECORD Studie: Vergleich Kombinationstherapie Rosiglitazon plus Metformin bzw. Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin plus Sulfonyhlharnstoff. o Primärer Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität (einzige Studie mit diesem primären Endpunkt).

	o Ergebnisse: **Keine Unterlegenheit** von Metformin plus Sulfonylharnstoff hinsichtlich des primären Endpunktes (bestimmt durch Krankenhauseinweisungen und kardiovaskuläre Mortalität (HR: 1.08; 95%KI: 0.89-1.31). • Allgemein: • Ergebnisse dieses Updates mit neu eingeschlossenen Studien bestätigt die Ergebnisse des systemtischen Reviews von 2007 *(siehe: AHRQ.2007).* • Keine ausreichenden Langzeitdaten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität. • • • Kommentar der Autoren: o Viele Studien hatten einen kleinen Stichprobenumfang und waren von kurzer Dauer.
Monami et al. (2009) DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Vergleichstherapien	• Systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • • Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin (Behandlungsdauer > 12 Wochen) • • Endpunkte: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen • • **Ergebnisse *(Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden):*** • HbA1c Wert: Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine **stat. signifikante Reduktion des HbAc1 Wertes** (bei publizierten Studien, **Trend** bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: **-0.70** (-0.80, -0.59); p<0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): **-0.68** (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden. • **Ähnliche Ergebnisse** wurden sowohl bei einer **Monotherapie als auch in Kombination** mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. • In den **Studien mit aktiven Vergleichstherapien**, zeigten **DPP-4 Inhibitoren** • **einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion**. • **Sulfonylharnstoffe und Metformin** hingegen waren den **DPP-4 Inhibitoren in** • **ihrer Wirksamkeit überlegen**. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse • durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war. • • Körpergewicht: **DPP-4 Inhibitoren** zeigten **keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI,** wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch **eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren** erreicht**, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion** (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m2; p=0.008).

	• **Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt.** waren **keine** • **Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich**. • • Hypoglykämie: **Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien** unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden. • Bei einem **direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe,** zeigten **DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämischesRisiko** (keine Signifikanzangabe); **nicht aber gegenüber Thiazolidinedion**. • **Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien** unter Sitagliptin (N=6) und • Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien **berichteten schwere** • **Hypoglykämien** bei 5 Patienten mit **Sitagliptin in Kombination mit** • **Metformin** vs. 9 Patienten in den Vergleichsgruppen (alle • behandelt mit Sulfonylharnstoffen). **Keine schweren Hypoglykämien unter** • **Vildagliptin** vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). • **Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in** • **Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.** • • Andere Nebenwirkungen: DPP-4-Inhibitoren zeigten **kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko** auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidindion. • Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die • **DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz** • (Sulfonylharnstoff:0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha- • Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). • **Bei Metformin zeigte sich ein grenzwärtiges Ergebnis** (0.78; 95%KI: 0.61- • 1.00; p= 0.050). - **Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos** zwischen DPP-4- Inhibitoren und den Vergleichstherapien. - **Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse** zwischen DPP-4-Inhibitoren und den Vergleichstherapien. - **Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin** (keine Signifikanzangabe), **nicht aber unter Vildagliptin.**
Belsey et al. (2008)	• Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff-Therapie bekamen. • 6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten

	•
	• Voraussetzung dieser Studie: Unzureichende Blutzuckerkontrolle nach einer max. Behandlung mit Metformin
	•
	• Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG, Hypoglykämierate, Gewichtszunahme
	•
	• Studiendauer: ≥16 Wochen
	•
	•
	•
	• **Ergebnisse:**
	  • HbA1c / FPG: Es zeigte sich ein **durschnittlicher Unterschied des HbA1c-Wertes um 0.91%** (0.71-1.11; p= 0.00011) und ein **durchschnittlicher Unterschied des FPG von 1.8 mmol/l** (95%KI: 1.1-2.5: p= 0.0026), wenn gegen den Ausgangswert verglichen wird. Die HbA1c Reduktion bewegte sich in einem Bereich von **0.57-1.50 %.**
	  •
	  • Hypoglykämie: Der **Anteil Patienten** die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag **zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität** zwischen den Studien (p<0.00001). Es zeigte sich in der gepoolten Analyse **ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Hypoglykämien unter Metformin plus Sulfonylharnstoff** gegenüber den anderen Vergleichstherapien [(basierend auf 2 Studien mit Metformin allein als Vergleichstherapie, basierend auf 2 Studien mit Vergleichstherapie Sitagliptin oder Vildagliptin, basierend auf einer Studie mit Nateglinid) (OR: 5.3; 95%KI: 1.7-16.3; p= 0.03)].
	  •
	  • Gewichtszunahme: Keine gepoolte Analyse möglich. **Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen**. Studien zu **Sitagliptin** zeigten einen **neutralen Effekt auf das Körpergewicht** und zwei Studien mit **Thiazolidindion** als Vergleichstherapie, zeigten eine **Gewichtszunahme unter Thiazolidindion.**
	•
	•
	• Kommentar Autoren:
	  • Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien und zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich.
	  • Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbAc1 und FPG-Wert der Patienten (p<0.00001).
	  • Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika außer Metformin gegeben wird.
	  • Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.

Monami et al. (2008) Alle orale Antidiabetika	• Systematische Literatursuche bis 2007 nach RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin • • <u>Voraussetzung:</u> Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie • Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen. • • <u>Vergleichstherapien:</u> Sulfonylharnstoffe (5 Studien), Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien), Thiazolidione (N= 3 Studien), Glinide (N= 2 Studien), GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie) • • <u>Endpunkt:</u> HbA1c-Wert • • **Ergebnisse<u>:</u>** • <u>Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oralen Antidiabetika plus Metformin:</u> **Reduktion des HbA1c Wertes** lag bei **0.85** (0.78-0.94) unter **Sulfonylharnstoff**; **0.42** (0.40-0.44) unter **Thiazolidione** und bei **0.61** (0.55-0.67%) unter **Alpha-Glukosidase Inhibitoren (kombinierte Analyse)**. o Nach **Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes,** war die **Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den Thiazilidinedionen** (p<0.005). Dennoch zeigten sich **keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und den Alpha-Glukosidase Inbitoren bzw. zwischen den Alpha-Glukosidase Inhibitoren und den Thiazolidionen.** o Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden). • o <u>Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen:</u> Therapieeffekt von **Sulfonylharnstoffen** (-0.54; 95%KI: -0.51;-0.59) **nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren** (-0.61; 95%KI: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien konnten nicht stat. analysiert werden. • <u>Studien zum Vergleich zwei aktiver vergleichstherapien:</u> **Sulfonylharnstoffe** zeigten eine **stat. signifikante Überlegenheit** (p<0.005) **gegenüber Thiazilidinedione** hinsichtlich der Reduktion des **HbA1c-Wertes** mit einem Unterschied von **0.17%** (0.16; 0.18; kombinierte Analyse). Es wurden **keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und Insulin** hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes berichtet. o <u>6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen:</u> **Sulfonylharnstoffe** zeigten **eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazilidinedione** (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; p<0.001). •

	• Kommentare der Autoren: • Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapievesagen mit Metformin. • Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.
Phung et al. (2010) Alle oralen Antidiabetika	• Systematische Literaturrecherche bis Januar 2007 nach RCTs zu Evaluation von nicht-insulinbasierte Antidiabetika in Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. ▪ Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten) • • **Ergebnisse:** o **Alle oralen Antidiabetika** [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen **ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo.** o Baseline HbA1c Wert < 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion und DPP-4 Inhibitoren. o Baseline HbA1c Wert > 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o Dauer 12-14 Wochen: Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion und DPP-4-Inhibitoren. o Dauer > 24 Wochen: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o **Thiazolidindion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert** (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidindion: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). o **GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert**. o **Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien**, wenn **verglichen wurde mit Placebo** (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 /Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). **Thiazolidindione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo**.
Gangij et al. (2007) Glyburid	• Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zwischen 1966-2005 nach RCTs • Es wurden 21 Studien eingeschlossen. • • Vergleich: Glyburid (= Synonym für Glibenclamid) Monotherapie vs. Monotherapie mit einem anderen Sekretagogum oder Insulin

vs. anderes Sekretagogum oder Insulin	• • Endpunkte: Hypoglykämierate, glykämische Kontrolle (*hier: Alle Studien nur im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen*), kardiovaskuläre Ereignisse, Körpergewicht, Mortalität • • **Ergebnisse:** • Glyburid vs. ein anderes Sekretagogum /Sulfonylharnstoffe: Glyburid zeigte ein **stat. signifikant erhöhtes Risiko mind. ein 52%ig hypoglykämisches Ereignis** zu erfahren im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.52; 95%KI: 1.21, 1.92) und ein **83%ig erhöhtes Risiko** gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen (RR: 1.83; 95%KI: 1.35-2.49). Die Ergebnisse zeigten eine 80%ige höhere Hypoglykämierate, im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.80; 95%KI: 1.06-3.09; I^2= 76.8). Glyburid vs. andere Sulfonylharnstoffe zeigten eine 44%ig höhere Hypoglykämierate (RR: 1.44; 95%KI: 1.13-1.85). Es wurde **kein signifikantes Ergebnis zu den anderen Endpunkten** gefunden, wenn Glyburid gegen ein anderes Sekretagogum getestet wurde. • Glyburid vs. Insulin: **Kein stat. signifikanter Unterschied** hinsichtlich dem **Hypoglykämierisiko**; **Insulin verbunden** mit **Gewichtszunahme** (2.28 kg). • • • Kommentar der Autoren: • Vergleiche ausschließlich mit Glyburid. • Teils große Variabilität zwischen den Studien hinsichtlich ‘lost to follow up‘ (0-37%). • Methode der Randomisierung und Rekrutierung selten in den Studien beschrieben. • Kurze Nachbeobachtungszeit in den meisten Studien.
van Avendonk et al. (2009) Insulintherapie mit/vs. andere orale Antidiabetika	• Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 nach einer Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (*Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien*) • Es wurden 78 RCTs identifiziert. • • Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen • • **Ergebnisse:** • **Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und/oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil** hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und **gleichzeitig** geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • **Langwirksame Insulin Analoga** in **Kombination** mit anderen oralen Antidiabetika sind mit **gleichwertiger glykämischen Kontrolle** und weniger **hypoglykämischen Ereignissen verbunden,** wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde **eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie** erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksa-

	me Insuline (einmal täglich), bei jedoch **gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen** unter Premix Insulin Therapie. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen **gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert,** bei **gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel** und **ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen**. • • Kommentar der Autoren: • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
Mukai et al. (2007) Sulfonylharnstoff vs. Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff plus Biguanid-Derivat oder Alpha-Glukosidase Inhibitor oder Thiazolidindion	• Metaanalyse basierend auf einer systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 und 2004 • • Vergleich: Sulfonylharnstoff-Monotherapie vs. • 1.) Sulfonylharnstoff plus Metformin (N=3 Studien) • 2.) Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol; N= 5 Studien) • 3.) Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindione (Rosiglitazon, Pioglitazon; N= 5 Studien) • • Endpunkte: HbA1c (primär) und Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C, Gewicht (sekundär), Nebenwirkungen (Hypoglykämierate, Durchfall, Ödeme, Leberschäden) • • **Ergebnisse:** • HbA1c: Die **Kombinationstherapie** Sulfonylharnstoff plus den anderen Vergleichstherapien zeigte einen **stat. signifikanten Vorteil** gegenüber der Sulfonylharnstoff-**Monotherapie** (p<0.00001). • • Körpergewicht: **Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte ein stat. signifikante Gewichtsabnahme** gegenüber einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Metformin und Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion (p= 0.01; p<0.00001). • • Gesamtcholesterin: Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. ausreichenden Daten. • • Triglyzeride: Die **Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion zeigte eine stat. signifikante Reduktion** gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie. Gegenüber den anderen Kombinationstherapien konnte aufgrund unzureichender Datenlage nicht getestet werden. • • HDL-C & LDL-C: Die **Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte eine stat. signifikante Abnahme hinsichtlich des HDL-C** gegenüber der Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion

	(p=0.00001). Zu LDL-C wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert. • • Durchfall: **Stat. signifikant mehr Durchfälle unter Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren** gegenüber einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.01). • • Nebenwirkungen: o **Hypoglykämien: Stat. signifikant erhöhtes Risiko** unter **Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion** gegenüber Sulfonylharnstoff Monotherapie (p= 0.00001). o **Ödeme: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion** gegenüber Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.00001).
Karasik et al. (2008)	• Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2005-2007 (sowohl Phase II als auch Phase III Studien) • • Ergebnisse (*Studienergebnisse einzeln wiedergegeben):* • Studien zu Monotherapie, Initial- Kombinationstherapie und Add- on Therapie zeigen, dass **Sitagliptin einen vorteilhaften Effekt auf die glykämische Kontrolle** (nüchtern und postprandial), bei **gleichzeitig vergleichbarem Nebenwirkungsprofil** verglichen zu **Placebo hat**. **Sitagliptin** zeigt ein **geringeres Risiko auf Hypoglykämien oder gastrointestinale Ereignisse, bei einem neutralem Effekt auf das Körpergewicht** (zusätzlich positive Effekte auf den **Surrogatendpunkt: ß-Zellenfunktion**).
Johnson et al. (2009)	• Systematische Literaturrecherche zwischen 2005 bis 2007 nach Studien zu Vildagliptin • Es wurden neun (doppel-blinde, multizentrische, parallel-Gruppen) RCTs eingeschlossen (2 Studien waren dose-finding-Studien und 5 Studien waren Kombinationstherapie-Studien). • • Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes (Ausgangswert vs. Wert am Ende der Studie) • • Ergebnisse: Vildagliptin **zeigte stat. signifikante Reduktionen des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo**, wenn es als **Monotherapie** oder (N= 2500; 0**.6-1%**) **in Kombination** mit anderen Glukose senkenden Substanzen eingesetzt wird (durchschnittliche Reduktion: 0.7%; N= 2119). Es gelingt Vildagliptin **nicht eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen,** wenn verglichen wird mit **Metformin oder Rosiglitazon.** Unter **Sitagliptin** traten **vermehrt Ödeme und Harnwegsinfektionen** auf. • • Kommentar der Autoren: • Unterschiede in den Dosierungen . • In den meisten Studien kurze Studiendauer (24- Wochen). • Studienqualität zeigt teilweise Mängel (z.B.: keine Beschreibung der Randomisierung). •

Frederich et al. (2010)	Systematische Bewertung der 8 RCTs zu Saxagliptin (Phase II und III Studien) mit N= 4607 Patienten (Saxagliptin N= 3356; Vergleichstherapie N= 1251 (Placebo N= 656; Metformin N= 328; auftitiertes Glyburid N= 267) Endpunkt: Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse ('experienced' vs. 'investigator reported') Ergebnisse: • 'Experienced': Es wurden weniger (**nicht stat. signifikant**; RR: 0.59; 95%KI: 0.35-1.00) kardiovaskuläre Ereignisse (Krankenhauseinweisung und Todesfälle) **unter Saxagliptin** berichtet [(Saxagliptin (N= 3356): 38/61 (1.1%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 23/61 (1.8%)]. • 'Investor reported': **Unter Saxagliptin stat. signifikant seltener** (kombiniert: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) (Saxagliptin (N= 3356): 23/41 (0.7%) vs. Vergleichtherapien (N= 1251): 18/41 (1.8%); Cox RR: 0.44; 95%KI: 0.24-0.82). ▪ Verblindete retrospektive 'bestätigte Ereignisse': Kombinationsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) stat. signifikant geringer unter Saxagliptin gegenüber den Vergleichstherapien [(Saxagliptin: 22/40 (0.7%) vs. Vergleichstherapien: 18 /40 (1.8%); Cox RR: 0.42; 95%KI: 0.23-0.80)].
Boussageon et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Metformin vs. Diät allein, vs. Placebo, vs. Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkte: • Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten): • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • *Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I^2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie zeigte sich auch weiterhin keine Signifikanz.* Kommentare der Autoren und FBMed: • Wenige Studien in der Metaanalyse

	• Allgemein wenige Ereignisse
Deacon et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie (Studiendauer: 16-30 Wochen) Endpunkte: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen Ergebnisse (basierend auf 21 Studien): • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatide BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatide gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatide BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf. Kommentare der Autoren und FBMed: • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
Goossen et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum Endpunkte: Hypoglykämien, Nebenwirkungen Ergebnisse (basierend auf 67 RCTs; davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin): • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum.

	• Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37). <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
Hemmingsen et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche <u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 <u>Vergleich</u>: Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) <u>Endpunkte</u>: • <u>Primärere Endpunkte</u>: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der unteren Extremitäten, kardiale und periphere Revaskulation, Bestätigung und Progression einer Nephrophathie, Nierenerkrankung (Endstadium), Bestätigung und Progression einer Retinopathie, oder Fotokoagulation der Netzhaut); Nebenwirkungen, Krebs, Lebensqualität, Kosten der Intervention, Insulin Dosis, glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck <u>Ergebnisse (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten):</u> • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (2.83; 1.17-6.86). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (−0.60%, 95% KI: −0.89; −0.31, p<0.001), Gewichtszunahme (−1.27, 95% KI:−2.07;−0.47, p=0.002) und einer Insulin Dosisreduktion (18.65 U/Tag, 95% KI: −22.70; −14.60,P<0.001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.

	Kommentare der Autoren und FBMed: • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
Karagiannis et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Metformin-Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkte: • Primäre Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes • Sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis , Harnwegsinfektionen, obere Atemwegsinfektionen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle Ergebnisse (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten): • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, −0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch im Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: −1.92, −2.34; −1.49) als auch Pioglitazon (−2.96, −4.13; −1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis ,obere Atemwegsinfektionen, oder Harnwegsinfektionen.

	<u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
Singh-Franco et al. (2012) *Siehe auch:* ***Neumiller 2012***	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche <u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 <u>Vergleich</u>: Linagliptin-Monotherapie oder in Kombination vs. Placebo oder andere hypoglykämische AM (+Placebo) <u>Endpunkte:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes,FPG, Meal Tolerance Test (MTT)-Parameter, Biomarker, Gewicht, Nebenwirkungen, Studienabbrüche, Hypoglykämien <u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 4246 Patienten):</u> • Wenn Linagliptin als Monotherapie oder in Kombination gegeben wurde, zeigte sich eine stat .signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes (-0.63%; p=<0.00001); und des FPG (-1.01 mmol/l; p=<0.0001); nicht aber wenn eine Monotherapie mit Linagliptin gegenüber einer Monotherapie mit Metformin getestet wurde. • Der Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von ≤7% erreichten war stat. signifikant höher unter einer Therapie mit Linagliptin (1.93; 95%KI: 1.57-2.37). • Es zeigte sich eine kleine aber stat. signifikante Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Linagliptin (0.36 kg; p= 0.006). • Studienabbrüche aufgrund von mangelnder Wirksamkeit traten stat. signifikant seltener unter einer Therapie mit Linagliptin auf, wenn verglichen wurde gegen Placebo (RR: 0.29; p<0.0001). Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, waren nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen Linagliptin und Placebo. • Patienten die eine Therapie mit Linagliptin bekamen, zeigten ein niedrigeres Risiko auf eine Hypoglykämie, wenn gegen Placebo verglichen wurde, bei jedoch gleichzeitig hoher Heterogenität zwischen den Studien (I^2= 75%). • Es zeigten sich vergleichbare Anteile anderer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Linagliptin gegenüber Placebo (obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bluthochdruck und Rückenschmerzen). <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> • Teilweise hohes Verzerrungspotential in den Studien • Drei Gutachter haben die Daten unabhängig extrahiert und einen Mittelwert berechnet, der für die Analyse genutzt wurde→ Möglichkeit auf eine nicht korrekte Schätzung. • Übertragbarkeit der Ergebnisse (38,7% Asiaten; Patienten mit bestimmten medizinischen Zuständen ausgeschlossen) • In den meisten Analysen kleiner Stichprobenumfang (<500) pro Gruppe

	• Publikationsbias hinsichtlich Hypoglykämien, HbA1c ≤7%, Studienabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit • 4 Studien wiesen fehlende Daten auf • Manche Studien adjustierten für Ausgangs HbA1c Wert, manche Studien nicht.
Scheen (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Glukose-senkenden Komparatoren (kein Placebo) Endpunkte: HbA1c, FGP und postprandiale Glukose-Level, Hypoglykämien, Gewicht, Verträglichkeit Ergebnisse (keine gepoolten Daten; Ergebnisse deskriptiv): • Gliptine als Monotherapie: Gliptine zeigen gegenüber Metformin eine stat. signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit, bei gleichzeitig jedoch größerer Reduktion des HbA1c-Wertes und Gewicht unter Metformin. • Gliptine in Kombination mit Metformin: Verglichen mit Sulfonylharnstoffen, zeigt sich unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Gliptinen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes und der Erreichung eines HbA1c <7%, bei jedoch einer geringeren Inzidenz an Hypoglykämien. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist mit einer Gewichtszunahme assoziiert, während unter einer Gliptintherapie entweder keine Gewichtszunahme oder eine Abnahme verzeichnet wurde. • Gliptine in Kombination mit Sulfonylharnstoffen: Eine Kombination aus Sulfonylharnstoffen und Gliptinen zeigt einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und der ß-Zellenfunktion. Es wird ein Hinweis auf ein mögliches Auftreten an Hypoglykämien unter dieser Kombination gegeben. Es wird angeraten, bei Patienten mit moderat erhöhtem HbA1c-Wert, die eine Sulfonylharnstoff Monotherapie erhielten, die Dosierung bei einer Kombination mit Gliptinen zu reduzieren. • Gliptine als orale Dreifachkombinationstherapie: Eine Dreifachkombinationstherapie mit Gliptinen, zusätzlich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen, zeigt stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und ß-Zellenfunktion. • Gliptine in Kombination mit Insulin: Eine Kombination aus Gliptinen und einer Insulintherapie zeigt Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle; ohne das Hypoglykämierisiko bzw. das Gewicht zu erhöhen. • DPP-4 Inhibitoren vs. GLP-1 Agonisten (H-2-H Studien): Unter GLP-1 Agonisten zeigen sich größere Vorteile hinsichtlich des HbA1c-Wertes; bei jedoch mehr Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, wenn verglichen wird gegen DPP-4 Inhibitoren. GLP-1 Agonisten führen zu einer Gewichtsabnahme, wohingegen DPP4 Inhibitoren Gewichtsneutral sind. • Gliptine untereinander (H-2-Studien): Kaum direkt vergleichende Stu-

	dien zur Wirksamkeit der verschiedenen Gliptine untereinander. Aus indirekten Vergleichen zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit aller Gliptine hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes, dem Sicherheitsprofil (kein Risiko auf schwere Hypoglykämien) und der Verträglichkeit.
Aroda et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert) Endpunkte: HbA1c, FPG, Gewicht Ergebnisse (basierend auf 80 Studien): • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatide (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatide (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren). Kommentare der Autoren und FBMed: • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht. • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien.
Leitlinien	
Deutsche Leitlinie (2004): Diabetes mellitus Typ 2 (AWMF) ***Hinweis:*** *Ungültig; aktuelle Version wird erwartet*	**Orale Antidiabetika:** • **Metformin:** Die **Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte** (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas **belegt.** Daher und aufgrund **fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien** ist **Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1.Wahl (↑/↑↑)** • **Glibenclamid:** Der **Nutzen** einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH)

für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen „Endpunkte“, plötzlicher Tod) **konnte in der UKPDS am Beispiel <u>Glibenclamid</u> nachgewiesen werden (↑/↑↑)**

- Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein **erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme**.
- **SH erscheinen für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet**.
- Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach.
- **Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität**.

→<u>Sonstige Sulfonylharnstoffe:</u> Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon nicht vor.

- **<u>Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol):</u>**
  - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (↑).**
  - Für die **Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von Blutglukose und HbA1c ausreichend belegt** (↑↑). Bei **Monotherapie existiert kein Risiko für Hypoglykämien und / oder Gewichtszunahme.**
  - **Gastrointestinale Nebenwirkungen** sind **häufig**

→Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, SU/ Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden. Über Miglitol liegen weniger umfangreiche Erfahrungen vor.

- ***<u>[Gitazone (Thiazolidindione), Rosiglitazon,Pioglitazon]</u>***
  - ***Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (← →).***
  - *Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer **Senkung der prä- und postprandialen Blutglukose- Spiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c (↑)**. Bei der **Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA1c als unter Monotherapie.***
    - ***Wegen möglichen hepatotoxischen Effekten** regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen.*
    - ***Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Glitazonen können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde*.]**

- **<u>Glinide (Repaglinid, Nateglinid):</u>**
  - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor** (← →). Die **Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c ist ausreichend belegt (↑).Wirkung und Nebenwirkungen der**

	Glinide sind denjenigen der SH ähnlich. • **<u>Insulintherapie:</u>** o **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Insulinanaloga nicht vor** (← →). o Durch Insulin kann eine **Senkung des HbA1c Wertes um etwa 10%** gesenkt werden **(↑)** o **Insulintherapie birgt das Risiko auf Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme** o Klinische Studien zeigen, dass mit einer **intensivierten Insulinbehandlung das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen und der Neuropathie sowie das Hypoglykämie-Risiko im Vergleich zur konventionellen Therapie** vermindert werden kann **(↑↑)** o Eine Reduktion **kardiovaskulärer Ereignisse konnte bisher nicht nachgewiesen werden (↑↑)** o <u>Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die primäre Monotherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus von Vorteil für den Patienten ist. Es ist aber auch falsch, Insulin als ultima Ratio der Therapie zu bezeichnen.</u> • **Insulinanaloga** wie Insulin-lispro und Insulin-aspart zeigen **Vorteile in der postprandialen Glucosesenkung**, nic**ht aber zu günstigeren Hba1c Werten im Vergleich zu Normalinsulin (↑↑).** •
SIGN Guideline: Management of diabetes A national clinical guideline; Stand März 2010	**<u>Metformin:</u>** • Für **<u>übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</u>** sollte eine Behandlung mit **<u>Metformin die erste Wahl sein</u>** (Empfehlungsgrad A[1]) **<u>Sulfonylharnstoffe</u>**: • Sulfonylharnstoffe sollten **<u>bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl</u>** in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A). (**<u>Thiazolidindione</u>**: *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))* **<u>DPP-4-Inhibitoren:</u>** • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die **Blutglukose Kontrolle zu verbessern** (Empfehlungsgrad A) **<u>Alpha-glukosidase-Inhibitoren:</u>** • Alpha-Glukosidase Inhibitoren **können als Monotherapie** bei Patienten mit Diabetes Typ 2 **gegeben** werden, **wenn sie vertragen werden** (Empfehlungsgrad B). **<u>Meglitinide:</u>** *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.*

	<u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u> • Zur **Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten** (BMI ≥ 30 kg/m2) die **bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff** Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden **normalerweise als Drittlinientherapie gegeben,** bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidindione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). **<u>Insulin:</u>** • **Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt** ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung **glykämische Kontrolle**) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
NICE Guideline: Type 2 diabetes (Stand: 2009)	**Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:** • **<u>Metformin</u>:** Metformin als **Erstlinien-Option bei übergewichtigen Patienten** mit Diabetes Mellitus Typ 2. **Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen, soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden**. Hier als **Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe** genannt. • **<u>Sulfonylharnstoffe</u>:** Sulfonylharnstoffe als **Erstlinientherapie bei Patienten die nicht übergewichtig** sind **oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation** oder ein **schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt.** Sulfonylharnstoffe sollen als **Zeitlinien-Option** gegeben werden, wenn **keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt** werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung **keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden.** • **<u>Acarbose</u>:** Sollte gegeben werden, **wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen**. • **<u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin):</u>** Sollten als **Zweitlinientherapie** zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinienthe-

	rapie gegeben werden, **wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/Metformin Kontraindikation/Unverträglichkeit vorliegt**. **Sitagliptin**[*] sollte als **Drittlinienoption** gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde **und eine Insulintherapie keine Option darstellt.** • ***Thiazolidindione:*** *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.* • **GLP-1 (Exenatide):** Sollte als **Drittlinienoption** gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • **Insulintherapie: Bei Start einer Insulintherapie** soll mit **Metformin** (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder **Sulfonylharnstoffen** (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) **weiterbehandelt** werden. [*]Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin.

[1] *Evidenzbasis der Empfehlungsstufen: **A:** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results / **B:** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ / **C:** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++ / **D:** Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+*

Relevante Primärstudien:

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al. (2009).**
  - N=4075 rekrutierte Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, davon 1704 Patienten übergewichtig, wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
  - Vergleich:
    - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensivierte Therapie (Metformin; N= 342).
    - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierte Therapie mit Chlorparamid (N= 265); Glibenclamid (N=277) oder Insulin (N= 409) bekamen.
    - Zusätzliche Studie: Es wurden N= 537 (übergewichtige/nicht-übergewichtige) Patienten die mit Sulfonylharnstoffen bereits maximal ausbehandelt wurden und trotzdem eine FPG Progression zeigten, zu einer fortführenden Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Monotherapie; N=269) oder einer Kombinationstherapie mit Metformin (N=268) randomisiert.

  - Ziel: FPG unter 6 mmol/L

  - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.

  - Hauptergebnisse:
    - Vergleich von konventioneller Therapie vs. intensivierter Therapie:

      - HbA1c Wert (median): 7·4% (Metformin) vs. 8·0% (konventionelle Therapie).
      - Jedes Diabetes bezogenes Ereignis: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 32%; 95% KI 13-47, p=0·002).
      - Diabetes bezogene Mortalität: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 42%; 95%KI: 9-63, p=0·017).
      - Gesamtmortalität: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 36%; 95%KI: 9-55, p=0·011).
    - Vergleich Metformin vs. intensivierte Therapie mit Chlorparamid, Glibenclamid oder Insulin:
      - **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Chlorpropamid, Glibenclamid, oder Insulin,** hinsichtlich Diabetes bezogener Ereignisse (p=0·0034), der Gesamtmortalität (p=0·021), und Schlaganfällen (p=0·032).

    - Vergleich Sulfonylharnstoffen (Monotherapie) vs. Kombinationstherapie mit Metformin
      - **Eine frühe Gabe von Metformin zu einer Sulfonylharnstoff Therapie, zeigte gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie ein stat. signifi-**

kant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität (96%; 95%KI: 2-275; p= 0.039).

➔ Kombinierte Analyse von Haupt- und Zusatzstudien zeigte, dass Patienten die zu einer Metformin-Gruppe zugeordnet wurden, ein **stat. signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen eine Diabetes bezogene Komplikation zu erfahren** (Risikoreduktion: 19%; 95%KI: 2-33; p= 0.033).

➔ Epidemiologische Bewertung (bei 4416 Patienten) zu einer möglichen Assoziation zwischen Tod durch eine Diabetes bezogene Ursache und der Therapie, zeigte kein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität, wenn Patienten mit einer Sulfonylharnstoff plus Metformin Kombinationstherapie behandelt werden (Risikoreduktion: 5%; 95%KI: -33,32; p= 0.78).

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al (2009).**
  - 3867 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
  - Vergleich: Intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid oder Glipizid) oder Insulin vs. einer konventionellen Therapie (Diät).
  - Ziel: In der intensivierten Gruppe: FPG unter 6 mmol/L ; in der konventionellen Therapiegruppe: Bester erreichbarer FPG.
  - (Aggregat-)Endpunkte:
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
  - Hauptergebnisse (nach 10 Jahren):
    - HbA1c- Wert: Eine **11 %ige Reduktion zugunsten der intensivierten Therapie** (Sulfonylharnstoffe oder Insulin) gegenüber der konventionellen Therapie (7.0% (6.2-8.2) vs. 7.9% (6.9-8.8).
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation: **Stat. signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie** gegenüber der konventionellen Therapie (Risikoreduktion: 12%; 95%KI: 1-21: p= 0.029).
      - Vor allem **bestimmt du eine Abnahme der mikrovaskulären Folgen** (25%; 95%KI: 7-40; p=0.0099).
      - **Keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität und Gesamtmortalität**.
      - **Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpropamid, Glibenclamid oder Insulin, hinsichtlich der drei aggregierten Endpunkte.**
    - Hypoglykämische Ereignisse: Es traten **mehr hypoglykämische Ereignisse unter der konventionellen Therapie** auf (p<0.00001). Bedeutsame **hypoglykämische Ereignisse** pro Jahr traten mit **0.7% in der konventionellen Therapie** auf, gegenüber **1.0% unter Chlorpropamid**, **1.4 % unter Glibenclamid** und **1.8 % unter Insulin**.
    - Gewichtszunahme: **Stat. signifikant mehr Gewichtszunahme unter der intensivierten Therapie** (Ø: 2.9 kg; p< 0.001).
      - Patienten **unter Insulin** nahmen **mehr** an Gewicht zu (4.0 kg), **als Patienten unter Chlorparamid** (2.6 kg) bzw. unter **Glibenclamid** (1.7 kg).

- **Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**
    - Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
  - Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen →Nichtunterlegenheitsstudie)
    - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
  - Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%. **Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin** (Differenz: 0.09% (95% KI: - 0.01 -0.20%). Die **Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar** zwischen den Gruppen. **Hypoglykämische Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf**. Das **Körpergewicht reduzierte ich bei beiden Gruppen um durchschnittlich 0.4 kg.**

Weitere gesichtete Quellen:

- **Siebenhofer et al. (2009): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review)**
  - In total 8274 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ1 oder Typ 2 in 49 RCTs eingeschlossen. Die meisten RCTs waren von schlechter methodologischer Qualität (interne Studienbewertung durch die Autoren) bei teils hoher Heterogenität aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns.
  - Dauer der Intervention: ≥. 4 Wochen.
  - Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle, hypoglykämische Ereignisse, Lebensqualität / Sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen, Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Kosten.
    - ❖ **Keine der Studien war darauf ausgelegt. Langzeiteffekte wie Mortalität oder Diabetes bezogene Komplikationen zu identifizieren.**
  - Ergebnisse zu Typ 2 Diabetes Mellitus: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c (WMD: 0% (95%KI: -0.1-0.0). Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich der hypoglylämischer Ereignisse (Patient/Monat) (WMD: -0.2 (95% KI: -0.5 - 0.1). Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag zwischen 0 und 30.3 (Median: 0.3) Ereignisse/100 Personenjahre für kurzwirksame Insulin Analoga und zwischen 0 und 50.4 (Median:1.4) für Humaninsulin.
    - Sensitivitätsanalyse mit qualitative hochwertigen Studien (LoE: B) zeigte keine Verbessrungen von kurzwirksamen Insulin Analoga verglichen mit Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c-Wertes gegenüber Studien mit schlechterer Qualität (LoE: C).
  - Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. Angaben zu Lebensqualität.

- **Horvath et al. (2009): Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review)**
  - Total 8 RCTs mit N= 2293 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
    - Sechs Studien verglichen Insulin Glargin (N= 1715) gegenüber NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulin und 2 Studien verglichen Detemir (N= 578) gegenüber NPH Insulin.
  - Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
  - Primäre Endpunkte: Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ Sekundäre Endpunkte: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
  - Ergebnisse: Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Wertes unter Detemir (Ø-Differenz: 0.12; 95%KI: 0.01, 0.23; p= 0.029) nicht aber unter Glargin im Vergleich zu langwirksamen Insulin Analoga. Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen und der schweren Hypoglykämien zwischen langwirksamen Insulin Analoga und NPH Insulin. Stat. signifikante Unterschiede zugunsten von Glargin hinsichtlich der symptomatischen (Ø-Differenz:0.84;95%KI: 0.75, 0.95; p= 0.0048) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø-Differenz: 0.66; 95%KI: 0.55, 0.80; p= 0.000026) im Vergleich zu NPH Insulin. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Detemir gegenüber NPH Insulin, hinsichtlich der Gesamt- (Ø- Differenz: 0.82; 95%KI: 0.74, 0.90; p= 0.000027) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø- Differenz: 0.63; 95%KI: 0.52, 0.76; p < 0.00001).

- Keine Angaben zu einem möglichen vorteilhaften Effekt von langwirksamen Insulin Analoga zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (und Kosten).

- **Zietemann et al. (2006): Health Technology Assessment (HTA): Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes Mellitus.**
  - Systematische Literaturrecherche bis 2005. Es wurden sowohl RCTs, system. Reviews/Metaanalysen als auch HTA-Berichte eingeschlossen.
  - Eingeschlossen: Insgesamt 38 Vollpublikationen (plus 25 zusätzliche Abstracts). Es wurden nur RCTs zu Surrogatendpunkten, nicht aber zu den Langzeitendpunkten wie Mortalität und Morbidität identifiziert.
  - Ergebnisse: Glitazone zeigen eine gleichwertige Wirksamkeit gegenüber Metformin im Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, bei einer teilweise leichten Überlegenheit gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffe hinsichtlich anderer Surrogatendpunkte.
    -
    -
- **Eskesen et al. (2006): What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?**
  - Systematische Literaturrecherche nach RCTs. Es wurden 20 RCTs eingeschlossen mit N= 1811 Patienten
  - Primärer Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert)
  - Vergleich: Sulfonylharnstoffe, Metformin, oder beides
  - Ergebnisse:
    - Kombinationstherapie Insulin plus Metformin, Sulfonylharnstoff oder beidem, führt zu einer vergleichbaren glykämischen Kontrolle gegenüber einer Insulin Monotherapie, bei jedoch geringeren Gewichtzunahmen unter Metformin.
    - Größere Reduktion des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon gegenüber Insulin alleine oder der Kombinationstherapie Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff. Es zeigte sich jedoch eine größere Gewichtszunahme unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon.
      - Eine Kombinationstherapie mit Glargin zeigte ein geringeres Auftreten an nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen gegenüber einer Kombinationstherapie mit NPH Insulin, bei gleichzeitig einem vergleichbaren Effekt auf den HbA1c-Wert.

- **Bolen et al. (2007): Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus.**
  - *Siehe Ergebnisse AHRQ (2007) in Evidenztabelle.*
    -
    -
- **Richter et al. (2008): Emerging role of dipeptide peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.**
  - *Siehe Ergebnisse Cochran Review von Richter et al. (2008/2009).*
-
-
- **Wane et al. (2008): Dipeptide Peptidase-4 as a new target of Action for Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review.**
  - Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach RCTs bei Diabetes Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) behandelt werden.

- Sitagliptin:
  - Eine 24 wöchige Studie mit N= 1091 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, zeigte bei der Erstlinientherapie mit Sitagliptin und Metformin als Mono- oder in Kombinationstherapie einen vorteilhaften Effekt auf die ß-Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.
  - Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimepirid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die ß-Zellenfunktion. Sitagliptin führte zu einem leichten Anstieg des Körpergewichtes und der Rate an Hypoglykämie (*Hinweis hier: Grund für Anstiege durch Sulfonylharnstoff*). Dieselben Ergebnisse zeigte eine zusätzliche Studie (52-Wochen, N= 1172, Patienten unter unzureichender Metformin Monotherapie), mit dem Sulfonylharnstoff ,,Glipizid".
  - Sitagliptin als Add-on zu Pioglitazon wurde in einer 24-wöchigen Studie mit N= 175 Patienten getestet. Dabei zeigte die Kombinationstherapie eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 0.70% (Range: 7.82% - 7.17%). In der Kombinationstherapie erreichten 45.4% der Patienten einen HbA1c-Wert von <7%, verglichen mit 23% in der Pioglitazon Gruppe. Die Kombination Sitagliptin und Rosiglitazon wurde nicht in Studien untersucht.
  - Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.
- Vildagliptin:
  - In einer 52-wöchigen Studie, zeigten Vildagliptin und Metformin eine HbA1c-Wert Reduktion von 1% (P< 0.001) bzw. 1.4% (≤ 0.001), bei vergleichbarem Auftreten von Nebenwirkungen (Vildagliptin: 70.1 % / Metformin: 75.4%). Unter Metformin wurde ein vermehrtes Auftreten an Durchfall, Übelkeit und Unterleibsschmerzen identifiziert.
  - Bei einem Vergleich von Vildagliptin mit Pioglitazon als Monotherapie (24-Wochen, N=786), zeigten beide Substanzen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes (Vildagliptin: 1.1%; p< 0.0001 / Rosiglitazon: 1.3; p<0.001). Eine größere Reduktion hinsichtlich des FPG war unter Rosiglitazon zu verzeichnen (2.2.3 mmol/L vs. 1.3 mmol/L). Unter Rosiglitazon wurde eine Gewichtszunahme identifiziert, nicht aber unter Vildagliptin. Ödeme traten unter Rosiglitazon vermehrt auf, bei vergleichbarem Auftreten an Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen.
  - Vildagliptin als Add-on Therapie mit Metformin bei unzureichender Metformin Monotherapie, zeigte Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. In einer Studie in der Vildagliptin als Add- on Therapie zu Pioglitazon (bei unzureichender Pioglitazon Monotherapie) getestet wurde, zeigte auch hier Vildagliptin einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. Ergebnisse von Studien in denen Vildagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wurde (unzureichende Monotherapie mit Insulin) zeigen sich Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Hypoglykämien.

- **Rao et al. (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of Cardiovascular disease or all-cause mortality?**
    - Literaturrecherche nach Beobachtungsstudien zwischen 1966-2007.
        - 9 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen.
    - Vergleich: Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe vs. Kontrolle (z.B. Diät, Metformin Monotherapie oder Sulfonylharnstoff Monotherapie)
    - Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt [bestehend aus: Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (erstes tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität)].
    - Ergebnis: Die Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf den Kombinationsendpunkt (RR: 1.43; 95%KI: 1.10-1.85), wenn gegen Kontrolle verglichen wurde. Hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Suchstrategie zu „Diabetes Mellitus Typ 2“:

Recherchestrategie zu Diabetes (Updaterecherche)
Cochrane Library am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees with qualifier: DT	3377
#2	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	7191
#3	(diabetes):ti,ab,kw and (type 2):ti,ab,kw	10155
#4	(#1 OR #3)	10155
#5	(#2 OR #3)	10155
#6	MeSH descriptor Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors explode all trees	150
#7	MeSH descriptor Receptors, Glucagon explode all trees	15
#8	(Dipeptidyl*):ti,ab,kw or (gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw or (glucagon):ti,ab,kw	2796
#9	(#6 OR #7 OR #8)	2796
#10	(#5 AND #9)	698
#11	(#4 OR #10)	10155
#12	(#11), in 2012	27

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [0] | Trials [8] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [0]
3 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	811
#20	Search (#16) OR #19	863

#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search ((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68

#39 58 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis;	811

	Technical Report	
#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search ((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68
#40	Search (#7) OR #32	21592
#41	Search guideline*[Title]	42703
#42	Search (#40) AND #41	140
#44	Search (#7) OR #32 Filters: Guideline; Practice Guideline	50
#45	Search (#42) OR #44	171
#46	Search (#42) OR #44 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	20

#46 10 Treffer in Datenbank aufgenommen
Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen (ab Mai 2011) mit den Suchbegriffen „Diabetes“ in verschiedenen Variationen gesucht.
Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 86 Quellen.

Referenzliste:

Agency for Healthcare Research and Quality. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2007.
13. AHRQ, 2007 .

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (nicht mehr gültig). Berlin: AWMF, 2004 .

Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.

Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2008; 10 Suppl 1 1-7.

Bennett WL, Maruther NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). Ann Intern Med 2011; 154 602-13.

Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akpala C, Brancati F, Bass E . Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2007.

Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001204.

Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

Eskesen S, Kelsberg G, Hitchcock K, Lo V. Clinical inquiries. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? J Fam Pract 2006; 55 (11): 1001-3.

Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. Postgrad Med 2010; 122 (3): 16-27.

Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30 (2): 389-94.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. Vom 19. Juni 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungsein-

schränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. Juni 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 in Anlage 4 (Inhalierbares Insulin) der Arzneimittel-Richtlinie. Stand: 17. Oktober 2006. Düsseldorf: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV) vom 15. August 2005. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 18. März 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. September 2009. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Vom 7. Dezember 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Vom 18. Dezember 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten Guy EHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD003418.pub2.

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Horvath Karl, Jeitler Klaus, Berghold Andrea, Ebrahim Susanne H, Gratzer Thomas W, Plank Johannes, Kaiser Thomas, Pieber Thomas R, Siebenhofer Andrea Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus 2007; (2).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Stand: 06.04.2009. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Stand: 26.11.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0 Stand: 20.08.2007. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0 Stand: 15.12.2005. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1 Stand: 26.02.2009
74. Köln: Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009.

Johnson JT, Golden KL, Braceras R. An update of recent trials with vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes (Provisional abstract). J Pharm Technol 2009; 25 (4): 235-43.

Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A . Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344 e1369.

Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. Curr Med Res Opin 2008; 24 (2): 489-96.

Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79 (2): 196-203.

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol 2009; 160 (6): 909-17.

Mukai J, Tada H, Watanabe Y, Miura M, Katsuyama S, Shoji T, Mohri K, Eto M, Suzuki T. Lipids behavior and adverse effects for oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes treated with sulfonylureas alone based on systematic review. Yakugaku Zasshi 2007; 127 (10): 1747-56.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Stand: Juli 2011. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 .

Neumiller JJ. Pharmacology, efficacy, and safety of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2012; 46 (3): 358-67.

Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 (14): 1410-8.

Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2008; 31 (8): 1672-8.

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (4): 753-68.

Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Richter Bernd, Bandeira-Echtler Elizabeth, Bergerhoff Karla, Lerch Christian Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 2008; (2).

Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD002966.

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26 (7): 540-9.

Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. Diabetes Metab 2012; 38 (2): 89-101.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Stand März 2010 6. Edinburgh: SIGN, 2010 .

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Siebenhofer Andrea, Plank Johannes, Berghold Andrea, Jeitler Klaus, Horvath Karl, Narath Markus, Gfrerer Robert, Pieber Thomas R Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus Cochrane Database of Systemat 2006; (2).

Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 96. Lancet 1998; 352 (9131): 854-65.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with

type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 97. Lancet 1998; 352 (9131): 837-53.

van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence (Structured abstract). Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28 (1): 154-63.

Van de Laar FA, Lucassen Peter LBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten Guy EHM, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Van de Laar Floris A, Lucassen Peter LBJ, Akkermans Reinier P, Van de Lisdonk Eloy H, Rutten Guy EHM, Van Weel Chris Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 2 John Wiley & Son 2005; (2).

Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Cardiol Clin 2008; 26 (4): 639-48.

Zietemann V, Schwarzer R. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus
94. Hall i T : Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, 2006 .

3. Addendum zum Auftrag A12-18

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 164

Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin)

Addendum

Auftrag: A13-18
Version: 1.0
Stand: 29.04.2013

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin)

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
24.04.2013

Interne Auftragsnummer:
A13-18

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Natalia Wolfram
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Dapagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abbildungsverzeichnis ..... **v**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vi**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung **2**
2.1 Vergleich Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin: Studie D1690C00004 ..... **2**
2.2 Datenquellen für die bewertete Studie **10**
3 Literatur **12**
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie D1690C00004 ..... **13**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin) 3
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin) 4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin) 8
Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) 15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1690C00004 (*Full analysis set*, RMA, Gesamtpopulation) 13
Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1690C00004 (*Full analysis set*, Gesamtpopulation) 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMA	Repeated measures analysis
vs.	versus

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.04.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A12-18 (Nutzenbewertung von Dapagliflozin [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Dapagliflozin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 05.04.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich um Daten zur Studie D1690C00004 (Vergleich Dapagliflozin / Metformin vs. Glipizid / Metformin). Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten, sie wurde jedoch vom IQWiG nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die Vergleichstherapie (Glipizid) nicht der vom G-BA vorab festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid oder Glibenclamid) entsprach.

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung der Studie D1690C00004 lautet wie folgt:

„Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob ein Zusatznutzen mit der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studie und deren Analysen zu Dapagliflozin / Metformin versus Glipizid / Metformin für Dapagliflozin / Metformin belegt ist.“

Im nachfolgenden Kapitel 2 wird die Studie D1690C00004 auftragsgemäß dargestellt und bewertet.

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

2 Bewertung

Dapagliflozin ist gemäß Fachinformation bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Monotherapie oder Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin indiziert [2].

Die Studie D1690C00004 fällt in den Teilbereich „Kombination mit Metformin" (Dapagliflozin in Kombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, Modul 4B des ursprünglichen Dossiers zu Dapagliflozin [3]). Das Ziel des vorliegenden Addendums ist daher die Bewertung des Zusatznutzens des Wirkstoffes Dapagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin anhand der Studie D1690C00004.

Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für die Frage, ob Glipizid in der Studie D1690C00004 zulassungskonform eingesetzt wurde, die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angefragt und herangezogen [4].

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

2.1 Vergleich Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin: Studie D1690C00004

Die Studie D1690C00004 ist für die Bewertung einer Therapie von Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin nicht geeignet. Dies ist insbesondere begründet durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin) als auch im Kontrollarm (Glipizid). Diese nicht zulassungskonforme Anwendung der Therapien führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar sind. Dies betrifft insbesondere die Ergebnisse zur Blutzuckersenkung und zu Hypoglykämien.

Nachfolgend wird die Studie D1690C00004 näher beschrieben. In Tabelle 1 ist das Design der Studie D1690C00004 in der Übersicht dargestellt. In Tabelle 2 werden die in der Studie D1690C00004 verwendeten Interventionen beschrieben.

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
D1690C00004	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit maximal einem anderen oralen Antidiabetikum	Dapagliflozin + Metformin (N = 406) Glipizid + Metformin (N = 408) Davon Zielpopulation[b]: Dapagliflozin + Metformin (n = k. A.) Glipizid + Metformin (n = 354) Davon Dossierpopulation[c]: Dapagliflozin + Metformin (n = 318) Glipizid + Metformin (n = 354)	Screening: 2 Wochen Enrolment: 1 Woche Dosis-Stabilisierung: 8 Wochen Lead-in: 2 Wochen Hauptbehandlung: 52 Wochen Verlängerungsphase I: 52 Wochen Verlängerungsphase II: 104 Wochen Follow-up Phase: 3 Wochen	95 Studienzentren in 10 Ländern in Europa, Südafrika und Lateinamerika 03/2008 – 12/2010 Verlängerungsphase II läuft noch	Primär: HbA1c-Veränderung von Studienanfang bis Woche 52 Sekundär: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Relevante Population für die Bewertung: (1) Patienten, die bei Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin jünger als 75 Jahre sind und (2) Patienten ohne moderate bis schwere Störung der Nierenfunktion (definiert als Kreatininclearance < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate < 60ml/min/1,73 m^2) und (3) Patienten, die keine Schleifendiuretika erhalten.

c: Die vom pU herangezogene Population für die Bewertung setzte sich wie folgt zusammen: Patienten der Zielpopulation abzüglich der Patienten des Dapagliflozinarms, deren Dapagliflozin-Dosis zum Ende der Titrationsphase unter 10 mg lag.

N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
D1690C00004	Dapagliflozin 2,5, 5 oder 10 mg 1 mal täglich Placebo für Glipizid	Placebo für Dapagliflozin Glipizid 5, 10, oder 20 mg 1 oder 2 mal täglich	Metformin[b] 1500, 2000, 2500 mg täglich
	Blutzuckerzielwert: Die Dosis von Dapagliflozin oder Glipizid wurde in den ersten 18 Wochen in 3-wöchigen Intervallen erhöht, solange die Nüchternblutglukosewerte über > 110 mg/dl lagen[a] oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Nach Ermessen des Prüfarztes konnte auf eine Dosiserhöhung verzichtet werden, falls bei einem Patienten ein Risiko für Hypoglykämie bestand.		

a: Unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfzentrum
b: Standardisierung der Metformin-Dosis nach vorgegebenem Schema in der Dosis-Stabilisierungs- bzw. Lead-in-Phase, siehe auch nachfolgender Text.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Studiendesign

Bei der Studie D1690C00004 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. Untersucht werden sollten Patienten, deren Blutzucker trotz einer Therapie mit Metformin allein in einer täglichen Dosis ≥ 1500 mg unzureichend kontrolliert war. Für den Studieneinschluss waren Patienten mit einem HbA1c-Wert von > 6,5 % bis ≤ 10 % geeignet.

Die Studie umfasste eine 2-wöchige *Screening*-Periode, 1-wöchige *Enrolment*-Phase, eine 8-wöchige Phase für Stabilisierung der Metformin-Dosis, eine 2-wöchige *Lead-in* Phase mit Placebo und Metformin-Gabe sowie eine Behandlungsphase. Die Behandlungsphase setzte sich aus einer Hauptbehandlungsphase (die ersten 52 Wochen, davon Titrationsphase 18 Wochen), einer Verlängerungsphase I (weitere 52 Wochen) und einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen, laut Aussagen des pU noch laufend) zusammen. Die Gesamttherapiedauer betrug 208 Wochen.

Das Patientenkollektiv wurde während der *Enrolment*-Phase aus mehreren Patientenpopulationen rekrutiert:

- Patienten unter einer Metformin-Monotherapie in einer Dosis ≥ 1500 mg täglich (Gruppe 1)
- Patienten unter einer Metformin-Monotherapie in einer Dosis < 1500 mg täglich (Gruppe 2)
- Patienten unter einer Therapie aus Metformin beliebiger Dosis in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum. Dabei durfte die Dosis des anderen Antidiabetikums die Hälfte der maximal zugelassenen Dosis nicht überschreiten (Gruppe 3).

Patienten der Gruppe 1 gingen direkt im Anschluss an die *Enrolment*-Phase in die Lead-in-Phase über. Die jeweilige Metformin-Dosis dieser Patienten wurde dabei in Abhängigkeit von der Dosis zu Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg oder 2500 mg täglich festgelegt. Teilweise wurde die vorbestehende Dosis dabei gesenkt (z. B. von 1700 mg täglich auf 1500 mg täglich).

Die Dosis Stabilisierung Phase war für die Patienten der Gruppe 2 und 3 vorgesehen. Während dieser Studienperiode wurde die aktuelle Dosis von Metformin wie folgt angepasst: Die Patienten, die < 1500 mg Metformin als Monotherapie erhalten hatten (Gruppe 2), wurden auf 1500 mg täglich umgestellt. Die Patienten, die Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum erhalten hatten, mussten ihr anderes orales Antidiabetikum absetzen. Die Metformin-Dosis wurde in Abhängigkeit von der Dosis zu Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg oder 2500 mg täglich festgelegt. Eine Dosissenkung fand nach diesem Schema bei Patienten mit einer Metformin-Dosis > 2500 mg statt.

Der angewendete Algorithmus zur Patientenselektion und zur Dosisfindung von Metformin war darauf angelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin in Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle haben. Er war jedoch nicht dazu geeignet sicherzustellen, dass Patienten eingeschlossen und dann behandelt wurden, die trotz maximal tolerierter Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatten. Denn zum einen wurden Patienten mit weniger als 50 % der maximal zugelassenen Dosis in die Studie eingeschlossen (ca. 15 % der Patienten). Zum anderen wurde die Metformin-Dosis vor Studienbeginn teilweise reduziert, obwohl offenbar eine höhere Dosis vorher toleriert wurde.

Bei der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin folgende Studienmedikationen: Dapagliflozin 2,5 mg 1-mal täglich oder Glipizid 5 mg 1-mal täglich mit jeweils Placebogabe der anderen Medikation.

Die Dosis von Dapagliflozin wurde in den ersten 18 Wochen der Hauptbehandlungsphase in Intervallen von 3 Wochen von 2,5 mg auf 5 mg und von 5 mg auf 10 mg hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde.

Die Dosis von Glipizid wurde in den ersten 18 Wochen der Hauptbehandlungsphase in Intervallen von 3 Wochen von 5 mg auf 10 mg und von 10 mg auf 20 mg hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde.

In beiden Behandlungsgruppen konnte auf eine Dosiserhöhung verzichtet werden, falls bei einem Patienten ein Risiko für Hypoglykämie bestand.

Die beschriebenen Vorgaben für die Dosierungen sind weder für Dapagliflozin noch für Glipizid zulassungskonform und führen dazu, dass die Studienergebnisse nicht interpretierbar sind.

Die regelhafte Dosierung von Dapagliflozin beträgt laut Fachinformation [2] 10 mg täglich. Eine Titration ist nicht vorgesehen, und das Vorgehen in der Studie D1690C00004 daher nicht zulassungskonform. Dadurch können die Ergebnisse zur Blutzuckersenkung sowie zu dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen verfälscht worden sein. Darüber hinaus entspricht auch eine Behandlung mit einer Dosis unter 10 mg täglich nicht der Zulassung. Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird zwar eine Dosisreduktion auf 5 mg täglich empfohlen. Solche Patienten wurden aber explizit aus der Studie D1690C00004 ausgeschlossen.

Auch die Titration im Glipizid-Arm war nicht zulassungskonform. Die Titrationsstufe für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg war, betrug 10 mg (von 10 mg auf 20 mg). Die Dosisanpassung soll aber laut Fachinformation Glipizid in Stufen von 2,5 mg bis 5 mg erfolgen [4]. Durch diese deutliche Dosiserhöhung von 50 % auf 100 % der Maximaldosis können starke Blutzuckersenkungen und in Folge Hypoglykämien entstehen, die bei einer vorsichtigeren (und zulassungskonformen) Titration ggf. nicht auftreten. Überdies ist auch unklar, ob bei Patienten, die für eine 20 mg-Dosis wegen einer Hypoglykämie nicht geeignet waren, nicht mit 15 mg Glipizid der Blutzucker weiter hätte gesenkt werden können, ohne dass Hypoglykämien auftreten.

Insgesamt wurde damit im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung hierfür die Dosis titriert und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt, während im Glipizid-Arm die Titration nicht zulassungskonform und zu forsch durchgeführt wurde.

Grundsätzlich ist es zwar sinnvoll, dass in der Studie nicht nur für den Glipizidarm, sondern auch für den Dapagliflozinarm ein konkretes Blutzuckerziel vorgegeben war (siehe auch Dossierbewertung A12-11 zu Linagliptin [5]). Das konkrete Vorgehen in der Studie sollte jedoch der Behandlungsrealität entsprechen (angemessene Titration; falls dies mit dem jeweiligen Wirkstoff möglich ist, Eskalation durch Ergänzung eines weiteren Wirkstoffs oder Therapiewechsel).

Ergänzend ist anzumerken, dass das vorgegebene Blutzuckerziel sehr niedrig war (Nüchternblutglukose $\leq$ 110 mg/dl). Aktuelle Leitlinien empfehlen aufgrund der Studienergebnisse zur normnahen Blutzuckersenkung [6] eine normnahe Blutzuckersenkung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, und grundsätzlich sollen Zielwerte unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden [7,8]. Eine solche individuelle Anpassung war in der Studie D1690C00004 nicht vorgesehen.

Gesamtpopulation vs. Zielpopulation vs. Dossierpopulation

Laut Fachinformation von Dapagliflozin wird die Anwendung von Dapagliflozin für die folgenden Patientengruppen nicht empfohlen:

- Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 60ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m^2) oder
- Patienten, die bei Therapiebeginn 75 Jahre oder älter sind oder
- Patienten, die Schleifendiuretika erhalten

Solche Patienten wurden in die Studie D1690C00004 jedoch eingeschlossen. In seinem Dossier gibt der pU daher folgerichtig an, dass er die oben genannten Gruppen aus der Studienpopulation ausgeschlossen hat und bei der Bewertung nicht berücksichtigt. Bei näheren Betrachtung dieser Population fällt allerdings auf, dass die Zahl der Patienten in den Gruppen nach Ausschluss dieser Patienten unausgewogen ist [(n = 318) in der Gruppe Dapagliflozin + Metformin; (n = 354) in der Gruppe Glipizid + Metformin]. Aus den ergänzenden Analysen des pU geht hervor, dass der pU zusätzlich zu den Patienten, die den oben genannten Kriterien entsprechen, auch solche ausgeschlossen hat, deren Dapagliflozin-Dosis zum Ende der Titrationsphase 2,5 mg oder 5 mg betrug, obwohl er dies im Dossier selbst nicht beschrieben hat. Aus den vorhandenen Angaben kann abgeleitet werden, dass sich der Anteil dieser Patienten in einem Bereich von etwa 10 bis über 15% bewegt. Durch dieses Vorgehen sind die Behandlungsgruppen nicht mehr vergleichbar, d. h. die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm ist nicht mehr gegeben. Für die tatsächliche Zielpopulation hat der pU keine Auswertungen vorgelegt.

Charakteristika der Population

In Tabelle 3 sind mangels Daten für die Zielpopulation die Charakteristika der Gesamtpopulation der Studie D1690C00004 dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin)

Gruppe	Dapagliflozin+Metformin	Glipizid+Metformin
N[a]	400	401
Alter [Jahre]: MW (SD)	58,1 (9,4)	58,6 (9,8)
Geschlecht w / m [%]	44,8 / 55,3	45,1 / 54,9
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	6,1 (4,6)	6,6 (5,9)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]:		
▫ MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
▫ Min / Max	6,2 / 11,6	5,7 / 10,3
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]		
▫ < 8,0 %	262 (65,5)	246 (61,3)
▫ ≥ 8,0 % bis < 9,0 %	103 (25,8)	104 (25,9)
▫ ≥ 9,0 %	35 (8,8)	51 (12,7)
Vorbehandlung mit Metformin zu Studienbeginn [n (%)]		
▫ Monotherapie < 1500 mg täglich	34 (8,4)	37 (9,1)
▫ Monotherapie ≥ 1500 mg täglich	231 (56,9)	238 (58,3)
▫ OAD + Metformin < 1500 mg täglich	19 (4,7)	28 (6,9)
▫ OAD + Metformin ≥ 1500 mg täglich	122 (30,0)	104 (25,5)
▫ keine OAD	0 (0,0)	1 (0,2)
▫ Tägl. Metformin-Dosis beim Enrolment [mg]: MW (SD)	1754,7 (474,6)	1756,1 (527,5)
▫ Tägl. Metformin-Dosis bei Randomisierung [mg]: MW (SD)	1892,9 (400,9)	1898,3 (413,3)
Ethnische Gruppe [n (%)]		
▫ Kaukasisch	327 (81,8)	323 (80,5)
▫ Asiatisch	27 (6,8)	34 (8,5)
▫ Schwarz / afroamerikanisch	26 (6,5)	24 (6,0)
▫ andere	20 (5,0)	20 (5,0)

a: Basierend auf der *Full analysis set* -Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem Endpunkt-Wert zu Studienanfang und mindestens einem Wert in der Behandlungsphase).
MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

Zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation bestanden keine maßgeblichen Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Herkunft, Dauer der Erkrankung oder HbA1c-Wert zu Studienbeginn. Die Patienten waren im Mittel ca. 58 Jahre alt, Der Anteil der Frauen lag bei ca. 45%. Die Erkrankungsdauer betrug knapp über 6 Jahre. An der Studie haben überwiegend Patienten kaukasischer Herkunft teilgenommen.

Der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag zum Studienbeginn im Mittel bei 7,7 %. Trotz einer definierten Grenze für HbA1c-Wert (> 6,5 %) wurden in die Studie Patienten eingeschlossen, deren HbA1c-Wert 6,2% (Dapagliflozin-Gruppe) oder sogar 5,7 % (Glipizid-Gruppe) betrug. Bei ca. 63 % der Patienten lag der HbA1c-Wert unter < 8,0% (65,5 % in der Dapagliflozin-Gruppe und 61,3 % in der Glipizid-Gruppe; nur Daten zur Gesamtpopulation). Wie viele Patienten einen Ausgangswert von unter 7 % hatten, ist den vorliegenden Unterlagen nicht zu entnehmen. Laut Protokollvorgaben sollte die Rekrutierung der Patienten mit einem HbA1c-Wert zwischen > 6,5 % und < 7 % gestoppt werden, sobald die Kohorte dieser Patienten in der Gesamtpopulation ca. 25 % betrug. Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.

Zusammenfassung

Durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe in beiden Studienarmen sind die Ergebnisse potenziell verfälscht und nicht interpretierbar. Darüber hinaus wurden in die Studie auch Patienten eingeschlossen, für die Dapagliflozin nicht zugelassen ist. Die vom pU vorgelegten Analysen zur Adressierung dieses Problems sind ungeeignet. Überdies ist fraglich, bei wie vielen Patienten eine maximal tolerierbare Metformindosis verwendet wurde und bei wie vielen Patienten eine Therapieeskalation wegen unzureichender Blutzuckereinstellung überhaupt notwendig war.

Insgesamt ergibt sich aus der Studie D1690C00004 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin gegenüber Glipizid+Metformin.

Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 sind im Anhang A ergänzend dargestellt.

2.2 Datenquellen für die bewertete Studie

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomised, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone: study D1690C00004; 52-week clinical study report errata list [unveröffentlicht]. 2010.

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone: report for the 52-week short-term treatment period; study D1690C00004; 52-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone: report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week long-term extension period I; study D1690C00004; 104-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

AstraZeneca. A 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone: report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week long-term extension period I; study D1690C00004; 104-week clinical study report errata list [unveröffentlicht]. 2012.

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Additional analyses of endpoints and subgroups for study: a 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone [unveröffentlicht]. 2012.

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Additional analyses for study: a 52-week international, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone [unveröffentlicht]. 2013.

Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34(9): 2015-2022.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 18.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.

2. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 19.04.2013]. URL: http://www.fachinfo.de.

3. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/ 10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4B; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in add-on Kombination mit Metformin; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 24.04.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-203/2012-12-13_Modul4B_Dapagliflozin.pdf.

4. Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.

7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.

8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364-1379.

9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie D1690C00004

Blutzuckersenkung: HbA1c

Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes (nach HbA1c-Wert zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte) während der 104-wöchigen Behandlungsphase der Studie D1690C00004 für die Gesamtpopulation. Die Auswertungen zur Veränderung des HbA1c-Wertes wurden mittels Repeated Measurement Analysen (RMA) (mixed models, adjustiert nach Baseline-Wert) durchgeführt. Abbildung 2 zeigt den Verlauf der absoluten HbA1c-Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt für die Gesamtpopulation. Entsprechende Daten lagen für die Zielpopulation nicht vor.

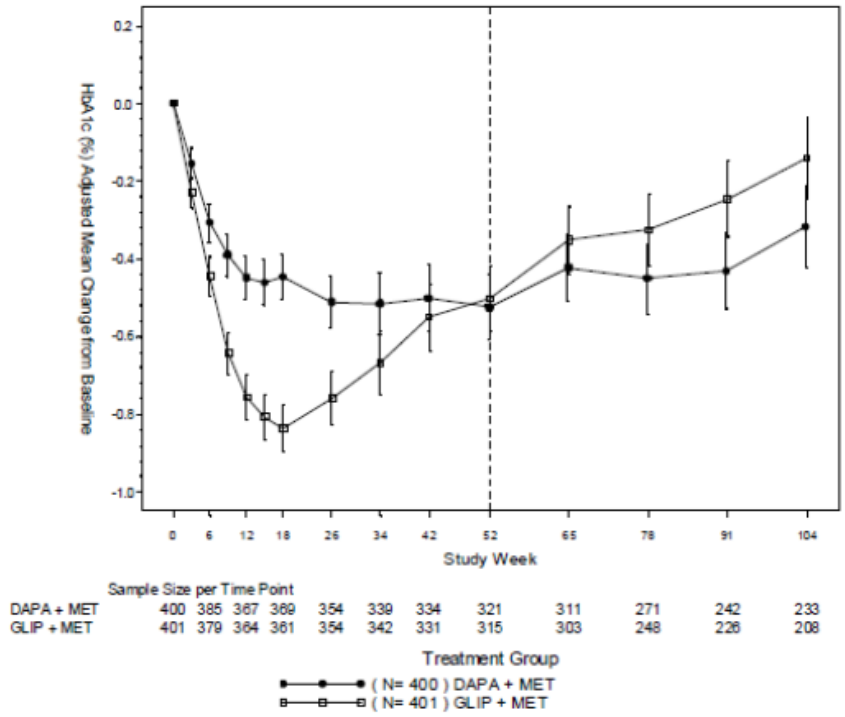


Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1690C00004 (*Full analysis set*, RMA, Gesamtpopulation).

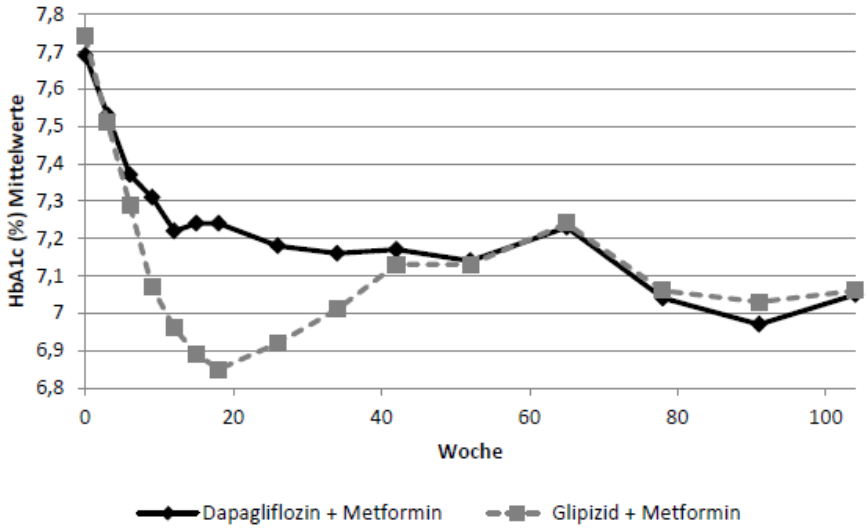


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1690C00004 (*Full analysis set*, Gesamtpopulation)

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich, dass in beiden Therapie-Gruppen während der Titrationsphase (erste 18 Wochen der Studie) der HbA1c-Wert sinkt.

Die Senkung des HbA1c-Wertes in der Dapagliflozin-Gruppe ist jedoch deutlich geringer ausgeprägt als in der Glipizid-Gruppe.

Ab der Woche 52 zeigen sich anhand der dargestellten Ergebnisse Unterschiede im Verlauf der Mittelwerte vs. Änderung des HbA1c-Wertes (der Verlauf der Mittelwerte gleicht sich in beiden Gruppen an, und die HbA1c-Werte sinken in beiden Gruppen auch noch in der 2. Studienhälfte, während die Kurven mit der Änderung des HbA1c-Wertes deutlich auseinander gehen und auch in beiden Gruppen einen Anstieg zeigen). Dieser Unterschied zwischen beiden Betrachtungen ist durch unterschiedliche Auswertungen zu erklären.

Hypoglykämien

Zum zeitlichen Verlauf aller bestätigten Hypoglykämien (nicht nur Erstereignisse) und zur Gesamtzahl von Hypoglykämien hat der pU nur Angaben für die Dossierpopulation vorgelegt, die unabhängig von der generellen Eignung der Studie aus den in Abschnitt 2.1 genannten Gründen ungeeignet sind (kein randomisierter Vergleich). Für die Gesamtpopulation lagen keine Informationen zum zeitlichen Verlauf aller bestätigten Hypoglykämien vor.

Weitere Endpunkte

Ergebnisse zur Mortalität sowie zu kardialen oder zerebralen Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen ableiten. Die Studie D1690C00004 war nicht darauf ausgerichtet, einen Vorteil oder die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin / Metformin gegenüber Glipizid / Metformin bei diesen relevanten Endpunkten abzuleiten. Aufgrund der oben beschriebenen Mängel im Studiendesign wären solche Daten allerdings auch nicht interpretierbar im Sinne einer zulassungskonformen Anwendung der Wirkstoffe.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie D1690C00004 nicht erhoben.

Die Angaben zu anderen unerwünschten Ereignissen (inklusive Harnwegsinfektionen, Infektionen des Genitalbereichs, schwerwiegende UE und andere) können aufgrund der nichtzulassungskonformen Anwendung der Wirkstoffe ebenfalls verzerrt sein.

Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 (104 Wochen) sind in der nachfolgenden Tabelle 4 der Vollständigkeit halber dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin		Glipizid+Metformin		Dapagliflozin vs. Glipizid
	N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	406	2 (0,5)	408	5 (1,2)	Peto OR[b]: 0,42 [0,10; 1,87] p = 0,289[c]
Kardiale Ereignisse[d]	406	12 (3,0)	408	11 (2,7)	RR[b]: 1,10 [0,49; 2,46] p = 0,866
Zerebrale Ereignisse					
Erkrankungen des Nervensystems[e]	406	9 (2,2)	408	5 (1,2)	RR[b]: 1,81 [0,61; 5,35] p = 0,291
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
nicht erhoben					

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin		Glipizid+Metformin		Dapagliflozin vs. Glipizid
	N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
Hypoglykämien					
Schwere Hypoglykämien[f]	406	0 (0,0)	408	3 (0,7)	0,14 [0,01, 2,77] p-Wert: k. A.
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dl)[g]	Für die Gesamtpopulation lagen keine Daten vor				
HbA1c-Veränderung	Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe vorhergehende Abbildungen				
Harnwegs-Infektionen[h]	406	55 (13,5)	408	37 (9,1)	RR[b]:1,49 [1,01; 2,21] p = 0,046
Infektionen des Genitalbereichs[h]	406	60 (14,8)	408	12 (2,9)	RR[b]: 5,02 [2,75; 9,20] p < 0,001
Störung der Nierenfunktion oder Nierenversagen[h]	406	25 (6,2)	408	18 (4,4)	RR[b]: 1,40 [0,77; 2,52] p = 0,289
Volumenmangel					
Hypotonie, Dehydratation, Hypovolämie[h, i]	406	6 (1,5)	408	7 (1,7)	RR[b]:0,86 [0,29; 2,54] p = 0,852
Neoplasien[j]	406	15 (3,7)	408	12 (2,9)	RR[b]: 1,26 [0,60; 2,65] p = 0,563
Gesamtrate UE[k]	406	337 (83,0)	408	338 (82,8)	-
Gesamtrate SUE[k]	406	51 (12,6)	408	62 (15,2)	RR[b]: 0,83 [0,59; 1,17] p = 0,291
Therapieabbrüche wegen UE[k]	406	40 (9,9)	408	31 (7,6)	RR[b]: 1,30 [0,83; 2,03] p = 0,266

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse zum Vergleich - Dapagliflozin vs. Glipizid (Studie D1690C00004, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin			Glipizid+Metformin			Dapagliflozin vs. Glipizid
	N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)		N[a]	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Gewichtsreduktion von mindestens 5%[l]	400	95 (23,8)		401	11 (2,8)		RR[b]: 8,66 [4,71; 15,91] p < 0,001
Änderung des Körpergewichts in kg[m]	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE)	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE)	Mittelwert-differenz:
	400	88,4 (16,3)	-3,70 (0,2)	401	87,6 (17,0)	1,36 (3,8)	-5,1 (0,3) [-5,7, -4,4] p-Wert: k. A.

a:Entspricht *Safety analysis set*-Population, sofern nicht anders angegeben. *Safety analysis set*-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation und für die Informationen zu Sicherheit der Behandlung vorlagen; Patienten, die eine andere als durch Randomisierung zugeordnete Medikation erhalten haben, wurden in der Gruppe der tatsächlich erhaltenen Medikation analysiert.
b: Eigene Berechnung, asymptotisch.
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9]).
d: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen".
e: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems". Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.
f: Schwere Hypoglykämien waren definiert als symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit dem Glukosewert in Kapillarblut oder Plasma unter 3,0 mmol/l, die mit der schwerwiegenden Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens verbunden sind, eine Hilfe Dritter benötigen, und einer schneller Verbesserung des Zustandes nach der Glukose- bzw. Glukagon-Gabe. Diskrepanz zur Angabe in Modul 4B des Dossiers: dort ist angegeben, dass die Bestätigung des Blutzuckerwertes nicht unbedingt notwendig war.
g: *post-hoc* LOCF-Auswertung der *Full analysis* set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem Endpunkt-Wert zu Studienanfang und mindestens einem Wert in der Behandlungsphase)
h: Eine im Studienprotokoll pre-definierte Liste der MedDRA PTs.
i: Eine Auswertung des Volumenmangels allein lag nicht vor.
j: MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)".
k: Hierbei wurden auch schwerwiegenden Hypoglykämien (die als SUE erhoben wurden) erfasst.
l: Auswertung der *FAS*-Population mittels logistischer Regressionsanalyse, adjustiert nach Gewicht zu Studienbeginn.
m: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte (*Repeated measures* -Auswertung der FAS-Population).

FAS: Full analysis set, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SOC: system organ class, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, PT: preferred term, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.